

Série A, N° 670

N° d'Ordre :

694

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Sciences)

PAR

Madame C. ASSELINEAU

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE CHIMIQUE DE QUELQUES LACTONES
DÉRIVÉES DE SESQUITERPÈNES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 25 Mars 1955 devant la Commission d'examen

MM. PRÉVOST... .. *Président*

WIEMANN... ..

LEDERER.....

} *Examineurs*

Série A, N° 670
N° d'Ordre :
694

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Sciences)

PAR

Madame C. ASSELINEAU

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE CHIMIQUE DE QUELQUES LACTONES
DÉRIVÉES DE SESQUITERPÈNES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 25 Mars 1955 devant la Commission d'examen

MM. PRÉVOST... .. *Président*

WIEMANN. . . }
LEDERER } *Examineurs*

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	LAPORTE	T	Phys. génér. et radioact.
E. DARMOIS	T	Enseign ^t de Physique.	JANET	T	Méc. anal. et Méc. céleste.
R. LÉVY	T	Physiologie comparée.	PETIT	T	Biologie maritime.
FOCH	T	Mécanique phys. et expér.	QUENEY	T	Météor. et dyn. atmosph.
PAUTHENIER	T	Electrotechnique générale.	GALLIEN	T	Embryologie.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	EICHHORN	T	Biologie végétale (P.C.B.)
JOB	T	Chimie générale.	DE CUGNAC	T	Biologie végétale (P.C.B.)
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	M ^{lle} CAUCHOIS ..	T	Chimie physique.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.	THELLIER	T	Physique du globe.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	AUDUBERT	T	Electrochimie.
LAUGIER	T	Physiologie générale.	L'HÉRITIER	T	Génétique.
M. CURIE	T	Physique (P.C.B.).	GRIVET	T	Radioélectricité.
BARRABE	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	PONCIN	T	Mécanique des fluides.
G. DARMOIS	T	Calcul des probabilités et Physique mathématiq.	THIERY	T	Mécanique appliquée.
J. BOURCART	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
M ^{me} JOLIO-CURIE	T	Physique nucléaire et Radioactivité.	QUELET	T	Chimie organique.
PLANTEFOL	T	Botanique.	CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CABANNES	T	Recherches physiques.	CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
GRASSE	T	Evol. des êtres organisés.	CUVILLIER	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	JUNG	T	Pétrographie.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	TRILLAT	T	Chimie physique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	WIEMANN	T	Chimie (M.P.C.).
WYART	T	Minéralogie.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste.
TEISSIER	T	Zoologie.	VASSY		Physique de l'atmosphère.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	DESTOUCHES	T	Théories physiques.
P. AUGER	T	Physique quantique et Relativité.	M. PRUVOST	T	Géologie
MONNIER	T	Physiologie des fonctions.	AMIEL	T	Chimie (P.C.B.).
PIVETEAU	T	Géologie.	HOCART	T	Minéralogie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	J.P. MATHIEU ..	T	Physique (P.C.B.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.)
LAFFITTE	T	Chimie générale.	MAY		Biologie animale (P.C.B.)
FAVARD	T	Mécanique générale.	CHOQUET	T	Calcul différ. et intégral.
COULOMB	T	Physique du globe.	FELDMANN		Biologie (P.C.B.).
M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (P.C.B.).	GUINIER	T	Physique (P.C.B.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	JOST	T	Biologie (P.C.B.).
P. DRACH	T	Zoologie.	FORTET	T	Calcul des probabilités.
KASTLER	T	Physique.	SCHWARTZ	T	Méth. math. de la physiq.
EPERUSSI	T	Génétique.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.
WURMSER	T	Biol. physico-chimique.	MALAVARD	T	Aviation.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.)	BRELOT	T	Calcul différentiel.
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).	NORMANT	T	Chimie (P.C.B.)
LUCAS	T	Physique.	BENARD		Chimie (P.C.B.)
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	BUVAT		Botanique (E.N.S.).
ARNULF	T	Optique appliquée.	DUGUÉ	T	Statistiques mathématiq.
M. MORAND	T	Physique.	GELOSO		Chimie (S.P.C.N.).
SOLEILLET	T	Physique.	SOULAIRAC		Psychophysiologie.
FORTIER	T	Mécan. expér. des fluides.	ULRICH	T	Physiologie végétale.
DANJON	T	Astronomie.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appl.
FROMAGEOT	T	Chimie biologique.	KIRRMANN	T	Théories Chimiques
			CHADEFAUD		Botanique.
			DESTRIAU		Physique (M.P.C.).
			M ^{lle} LE BRETON ..		Physiologie générale.
			SALEM		Mathématiques générales.
			ESCLANGON	T	Physique (P.C.B.).
			LELONG	T	Mathématiques générales.

Secrétaire général CH. MONIER

Ce travail a été effectué à l'Institut de Biologie Physico-Chimique (Service de Chimie des Substances naturelles) sous la direction de Monsieur E.Lederer, Directeur de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique. Je suis heureuse de lui présenter ici l'expression de ma gratitude pour les conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer et pour son appui constant.

J'exprime toute ma reconnaissance à Mademoiselle B.Tchoubar, Chargée de Recherches au C.N.R.S., dont l'amicale sollicitude m'a permis de m'orienter vers la recherche scientifique, et dont les encouragements et les conseils ne m'ont jamais fait défaut.

Je remercie Monsieur le Professeur E.Aubel pour l'intérêt qu'il a toujours porté à mon travail.

Je remercie Monsieur P.Girard, Directeur de l'Institut de Biologie Physico-Chimique, de l'accueil bienveillant qu'il m'a toujours réservé.

J'adresse aussi mes remerciements aux Etablissements Firmenich (Genève), dont l'aide matérielle a rendu possible l'exécution de ce travail, ainsi qu'à Monsieur le Dr. M.Stoll, Directeur des laboratoires de recherches de ces établissements, dont la bienveillance m'a permis de poursuivre cette étude.

Je remercie Madame S.Bory pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée, ainsi que tous mes camarades qui m'ont facilité ce travail.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	page	3
CHAPITRE I TRAVAUX ANTERIEURS SUR LA CYCLISATION DES TERPENES		
Premiers travaux sur la cyclisation des terpènes	"	8
Etude théorique de la cyclisation des terpènes	"	12
CHAPITRE II TECHNIQUES UTILISEES		
Techniques de fractionnement	"	31
Techniques analytiques	"	34
CHAPITRE III CYCLISATION DU β -HYDROXY-FARNESYLACÉTATE D'ÉTHYLE ET DE SES PRODUITS DE DESHYDRATATION		
A Introduction.. .. .	"	37
B Préparation et propriétés du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.. .. .	"	40 et 85
C Cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle	"	46 et 89
D Cyclisation de ses produits de déshydratation	"	51 et 95
E Etude de la structure de quelques-uns des produits obtenus:		
Hydroxy-lactone F.116°	"	54 et 97
Lactones huileuses.. .. .	"	59 et 104
Lactone F.134°	"	61 et 107
Lactone F.222°	"	75 et 121
Hydroxy-acide F.185°	"	78 et 123
Acides non lactonisables.. .. .	"	79 et 123
F Conclusions	"	82
CHAPITRE IV PREPARATION ET CYCLISATION DE L'ACIDE METHYL-4 (TRIMETHYL-2',6',6' CYCLOHEXENYL)-6 HEXADIENE-2,4 OIQUE		
	"	134
A Préparation de l'acide hydroxy-3 méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexényl)-6 hexène-4 oïque	"	134 et 144
B Déshydratation de l'acide hydroxylé	"	134 et 145

C	Préparation de l'acide méthyl-4 (triméthyl-2', 6',6' cyclohexényl)-6 hexadiène-2(<u>trans</u>), 4(<u>trans</u>) oïque	page	136 et 146
D	Cyclisation	"	138 et 149
E	Etude de la fraction neutre de cyclisation..	"	140 et 150
F	Conclusions	"	144

CHAPITRE V SUR QUELQUES DERIVES DE LA TETRAHYDRO-ALANTOLACTONE

A	Introduction.. .. .	"	157
B	Obtention de la tétrahydro-alantolactone ..	"	159 et 169
C	Préparation et déshydratation du glycol F.112°.. .. .	"	159 et 169
D	Préparation d'un oxyde à partir du glycol F.112° par l'intermédiaire de sa chlor- hydrine	"	160 et 170
E	Sulfites du glycol F.112°	"	161 et 172
F	Hydroxy-aldéhyde dérivé de la tétrahydro- alantolactone	"	162 et 173
G	Iscmérisation de la tétrahydro-alantolactone	"	162 et 174
H	Préparation et déshydratation du glycol F.108°.. .. .	"	165 et 176
I	Réduction de la tétrahydro-alantolactone par la méthode de Bouveault et Blanc.. ..	"	168 et 177

CONCLUSIONS GENERALES	"	179
-------------------------------	---	-----

RESUME	"	182
----------------	---	-----

BIBLIOGRAPHIE.. .. .	"	185
----------------------	---	-----

INTRODUCTION

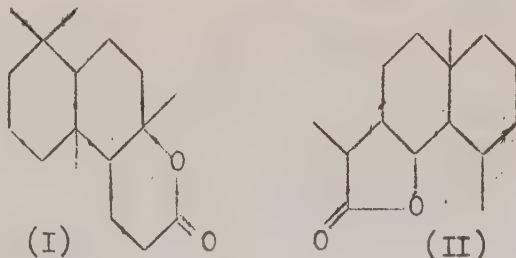
Au cours de ces trente dernières années, l'étude de la constitution chimique de drogues d'origine animale utilisées depuis longtemps en parfumerie, telles que musc, civette, castoréum et ambre gris, a fait l'objet de nombreux travaux, et leurs constituants sont aujourd'hui connus. Les résultats de ces travaux ont été exposés dans de nombreuses revues [1 à 7].

On sait ainsi, grâce aux travaux de Ruzicka [8,9], que des cétones macrocycliques sont responsables de l'odeur du musc et de la civette, et Lederer [10] a montré que la glande à parfum du Castor canadien renferme un grand nombre de substances aromatiques; en ce qui concerne l'ambre gris, les travaux simultanés des laboratoires de Ruzicka et de Lederer ont établi que les substances à odeur ambrée [11,12] sont des produits d'oxydation d'un triterpène tricyclique inodore présent dans la drogue: l'ambréine.

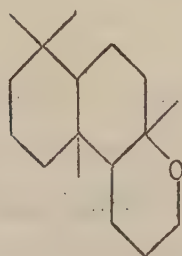
Ces résultats ont été à l'origine d'une série de travaux de synthèse, entrepris soit dans le but d'accéder aux substances déjà connues à partir de matières diverses, soit dans le but de créer de nouvelles substances odorantes et d'étudier les rapports entre l'odeur et la constitution.

Les synthèses que nous décrirons ici ont été entreprises dans cette intention. Leur objet était l'obtention de dérivés hétérocycliques oxygénés de quelques sesquiterpénoïdes possédant le squelette de l'ambréinolide (I)[13] ou de la tétrahydroalantolactone (II)[14], afin de comparer leurs odeurs.

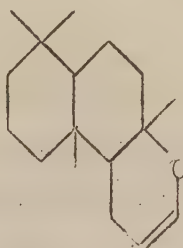
C'est ainsi que, le dérivé du tétrahydropyran (III) et le dérivé



du dihydropyrane (IV)[12] présentant des odeurs ambrées extrêmement voisines, nous avons envisagé de synthétiser le composé (V), afin d'examiner l'influence de la position de la double liaison sur l'odeur.



(III)



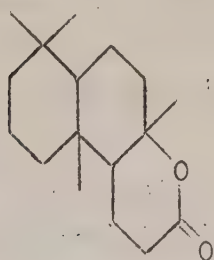
(IV)



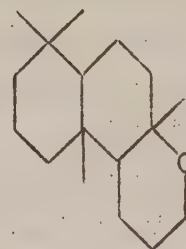
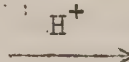
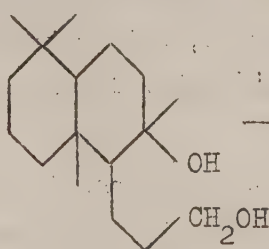
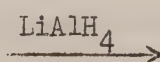
(V)

La comparaison des deux dérivés du tétrahydrofurane (VI)[obtenu par Stoll et Hinder à partir du sclaréol, 15,16] et (VII), qui ne diffèrent que par la présence d'une double liaison dans la molécule de l'un d'eux, pouvait présenter un intérêt analogue.

Un mode général de préparation de ces hétérocycles saturés consiste à traiter par un acide les δ ou γ glycols correspondants. Ces glycols sont eux-mêmes facilement préparés par réduction par LiAlH_4 des lactones correspondantes. C'est ainsi que l'oxyde (III) dérive de l'ambréinolide (I) par la série de réactions:

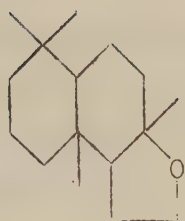


(I)

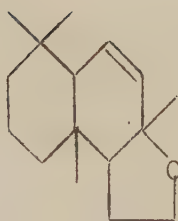


(III)

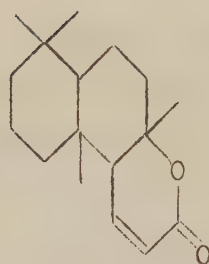
Les étapes préliminaires des synthèses devant conduire aux oxydes internes (V) et (VII) étaient donc l'obtention des lactones (VIII) et (IX).



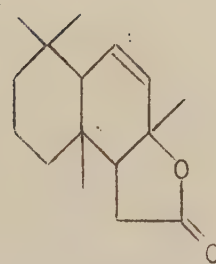
(VI)



(VII)

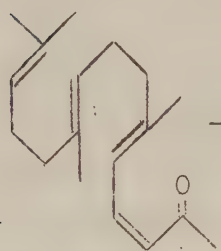


(VIII)

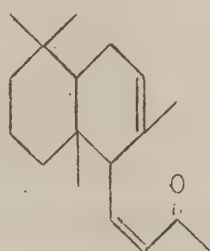


(IX)

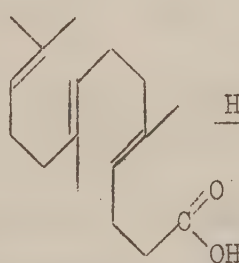
La cyclisation de la farnésylidène-acétone (X) en bicyclofarnésylidène-acétone (XI) étant connue [17,18] ainsi que la cyclisation de l'acide farnésylacétique (XII) en ambréinolide (I) [19,20], on pouvait espérer que la cyclisation de l'acide farnésylidène-acétique (XIIIa) obtenu par déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (XIV), conduirait à la lactone (VIII). Cette dernière a effectivement été obtenue, mais en faible rendement.



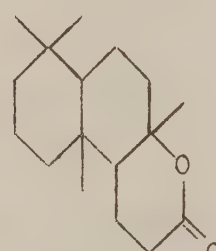
(X)



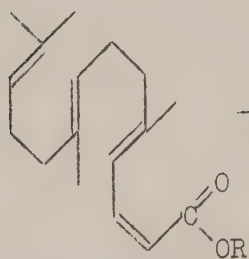
(XI)



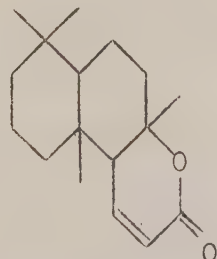
(XII)



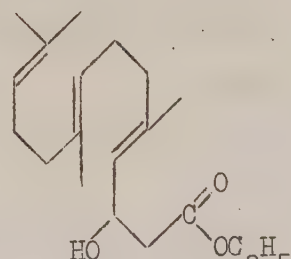
(I)



XIIIa R = H

XIIIb R = C₂H₅

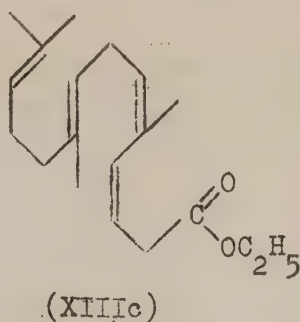
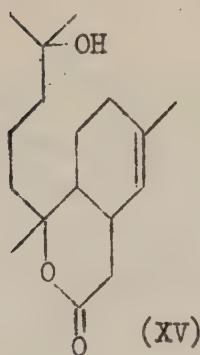
(VIII)



(XIV)

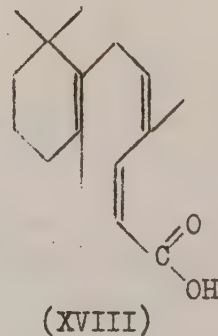
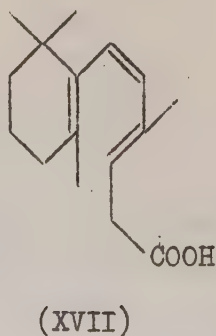
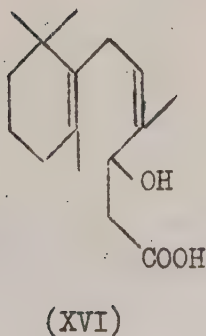
Nous avons pu montrer la complexité du mélange obtenu par cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (XIV); le fractionnement de

ce mélange, par voie chimique et par voie physique, a permis de montrer qu'il contient au moins une quinzaine de produits différents, dont huit ont pu être isolés à l'état cristallisé. L'étude du produit principal de la réaction, qui se forme avec un rendement de l'ordre de 15 %, a conduit à lui attribuer la formule (XV). De plus, la comparaison des résultats de la cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (XIV) avec ceux de la cyclisation de ses produits de déshydratation (XIIIb et XVI), a permis de mettre en évidence le rôle prépondérant de l'hydroxyle dans le mécanisme de la réaction qui conduit à la lactone (XV).



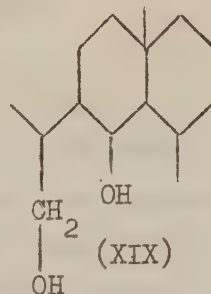
D'autre part, nous avons préparé l'hydroxy-acide (XVI), dont un des produits de déshydratation pouvait être (XVII) (par analogie avec la déshydratation par l'acide naphthalène-sulfonique du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle). L'acide (XVII) aurait conduit par cycli-

sation à la lactone (VII), que nous espérons préparer par cette voie. Mais la déshydratation de l'hydroxy-acide (XVI) conduit à l'acide (XVII) avec un très faible rendement, le produit principal de la réaction étant l'acide (XVIII). La cyclisation de ce dernier fournit un mélange complexe de lactones, à partir duquel la lactone (VII) n'a pas été isolée.



Nous discuterons dans le chapitre consacré à la préparation et à la cyclisation de l'acide (XVIII) les formules envisagées pour quelques-unes des substances obtenues au cours de cette synthèse, et exposerons les faits expérimentaux qui permettent de les prendre en considération.

Enfin, nous avons préparé un oxyde dérivé de la tétrahydro-alantolactone (II). Cet oxyde, qui possède une odeur de feuilles écrasées, ne se forme pas par traitement acide du glycol (XIX) obtenu par réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium de la tétrahydro-alantolactone, mais par traitement alcalin de la chlorhydrine obtenue à partir de ce glycol. Ce dernier, soumis à la déshydratation acide, se transforme en un mélange d'hydrocarbures diéniques, contrairement à la plupart des diols-1,4 qui se cyclisent, dans ces conditions, en oxydes internes. Nous avons pu établir que ce comportement est lié à la position stérique du méthyle de la chaîne latérale.



Au cours de ces synthèses, nous avons pu faire quelques observations concernant les réactions de cyclisation en milieu acide.

Le présent exposé sera divisé en quatre chapitres:

- I. Travaux antérieurs sur la cyclisation des terpènes,
- II. Techniques employées,
- III. Préparation et cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle et de ses produits de déshydratation,
- IV. Préparation et cyclisation de l'acide méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexényl)-6 hexadiène-2-4 oïque,
- V. Sur quelques dérivés de la tétrahydro-alantolactone.

CHAPITRE I

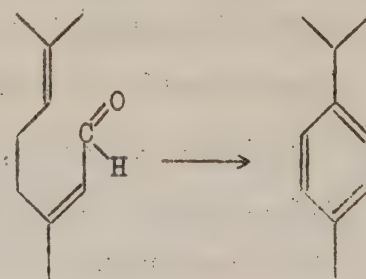
TRAVAUX ANTERIEURS SUR LA CYCLISATION DES TERPENES

PREMIERS TRAVAUX SUR LA CYCLISATION DES TERPENES

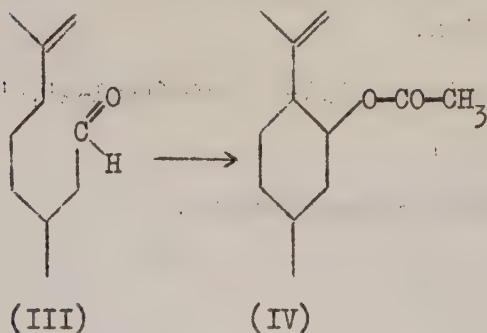
L'une des propriétés caractéristiques des terpènes aliphatiques naturels est leur facilité de transformation, sous l'influence des acides, en leurs isomères cycliques; la connaissance de cette propriété est aussi ancienne que la connaissance même de composés définis dans la série terpénique.

Dès 1891, Semmler [21] constate que, traité par le sulfate acide de potassium, le citral (I) est transformé en p-cymène (II):

Quelques années plus tard, Tiemann et Schmidt [22] montrent que le citronellal (III) fournit l'acétate d'isopulégol (IV) quand on le chauffe avec l'anhydride acétique.



(I) (II)



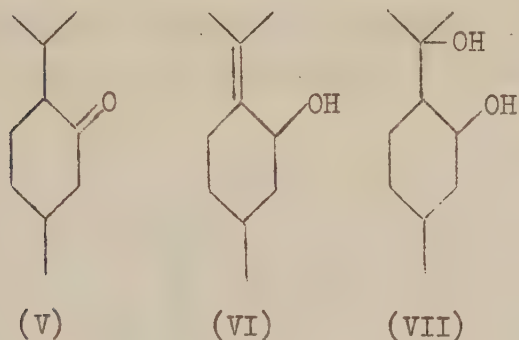
(III) (IV)

Ces transformations d'aldéhydes aliphatiques en alcools cycliques ont attiré l'attention de nombreux chercheurs, qui étudièrent ces réactions.

Barbier et Bouveault [23,24]

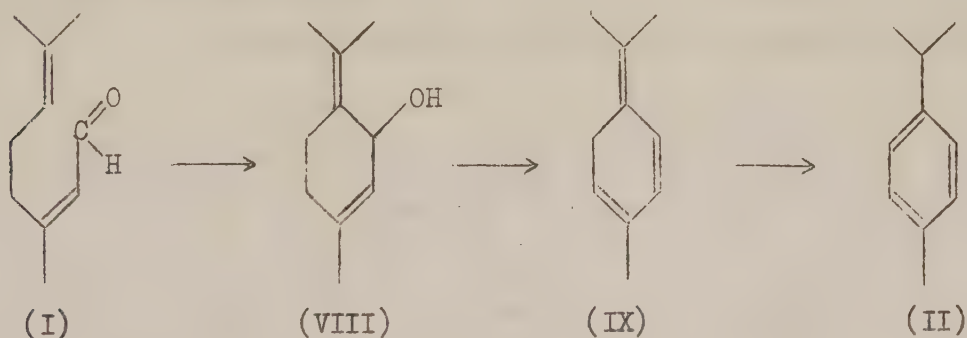
et Barbier et Leser [25] montrent que, si le produit principal de la

cyclisation du citronellal est bien l'isopulégol comme l'avaient constaté Tiemann et Schmidt [22], il se forme comme produits secondaires: de la menthone (V)[23,24], du pulégol (VI) et du p-menthane-diol-3,8 (VII)[25].

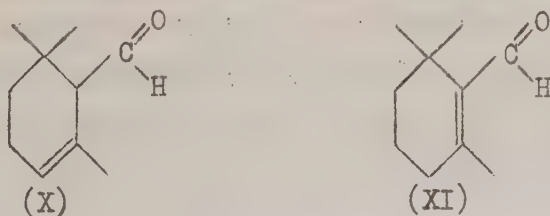


Reprenant l'étude de la cyclisation du citral (I) en p-cymène (II), Verley [26] observe que, par un traitement acide ménagé (acide sulfurique dans l'acétate d'éthyle), on obtient le menthadiénol (VIII) qui, traité de nouveau par l'acide sulfurique, conduit au p-cymène (II).

Ces résultats ont été confirmés par Zeitschel et Schmidt [27] et, plus récemment, Horiuti, Otuki et Okuda [28] ont montré que le produit principal de la cyclisation du citral par l'acide sulfurique à 20 % est le ménogérène (IX) probablement formé par déshydratation du menthadiénol (VIII) de Verley.

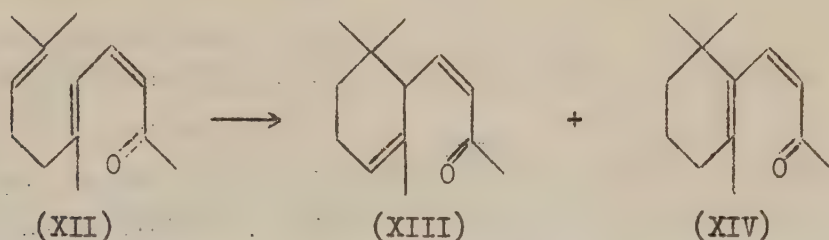


En 1901, Haarmann et Reimer [29] remarquent qu'en bloquant la fonction aldéhyde du citral (I) par formation d'une base de Schiff, la cyclisation suit un cours différent et conduit aux cyclo-citrals α et β (X,XI):

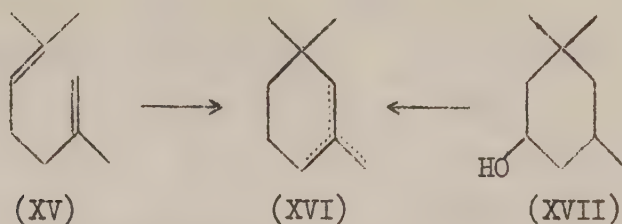


Si les réactions de cyclisation du citral et du citronellal suscitèrent un intérêt tout particulier, parce que la disparition de la fonction aldéhyde était un fait inattendu, de nombreuses autres cyclisations furent étudiées dans le même temps.

En 1893, Tiemann et Krüger [30] préparent la ψ -ionone (XII) par condensation du citral avec l'acétone, et la cyclisent en ionones α (XIII) et β (XIV):

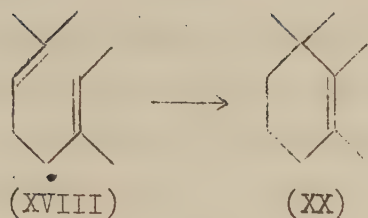


La même année, Tiemann et Semmler [31] constatent que le géraniolène (XV) est isomérisé par l'acide sulfurique à 60 % en un hydrocarbure cyclique qu'ils nomment isogéraniolène; Knoevenagel [32] établit le squelette de ce nouvel hydrocarbure (XVI) en montrant son identité au produit de déshydratation du dihydro-isophorol (XVII):

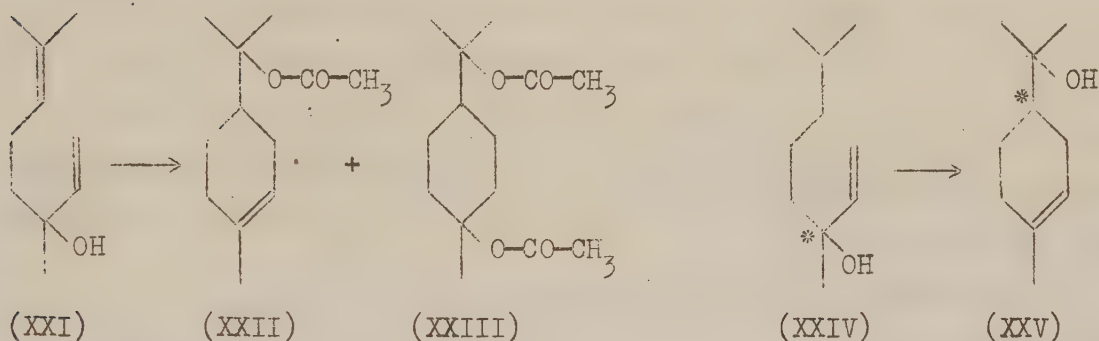


En 1900, Tiemann [33] observe que cet hydrocarbure (XVI) est le produit principal, mais non unique, de la réaction.

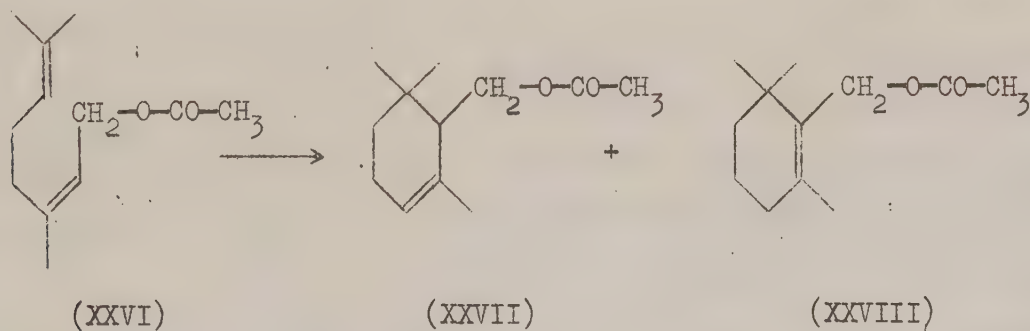
En 1894, par traitement par l'acide sulfurique concentré du linaloolène (dont l'identité avec le dihydromyrcène (XVIII) a été établie ensuite), Semmler [34] obtient un hydrocarbure cyclique auquel il attribue la formule (XX):



Bouchardat [35], ainsi que Tiemann et Semmler [31], remarquent que, au cours de la préparation de l'acétate de linalyle par action de l'anhydride acétique sur le linalool (XXI), il se forme, à côté des acétates de géranyle et de néryle, les acétates de terpinéol (XXII) et d'hydrate de terpine (XXIII):



La transformation du linalool en terpinéol est d'un intérêt particulier parce que, partant d'un linalool optiquement actif (XXIV), on aboutit à un terpinéol optiquement actif (XXV), le sens de la rotation étant inversé [36]. Peu après, Haemann et Reimer [37] protègent par un brevet la transformation de l'acétate de géranyle (XXVI) en acétates de cyclogéranyle α (XXVII) et β (XXVIII).



Ces résultats donnèrent lieu à un grand nombre de considérations théoriques concernant le mécanisme des cyclisations. La théorie la plus généralement admise à l'époque, consistait à supposer la fixation de deux molécules d'eau sur les doubles liaisons qui participent à la cyclisation, puis l'élimination de molécules d'eau entre les hydroxyles ainsi formés et des hydrogènes convenablement placés pour entraîner la fermeture du cycle. De plus, dans le cas de la cyclisation des aldéhydes, on avait tendance à admettre que deux réactions différentes, quoiqu'inséparables, se produisaient: l'une transformant l'aldéhyde en alcool et l'autre conduisant à la fermeture du cycle. Cependant, cette dernière théorie fut ébranlée lorsque Haarmann et Reimer [29] eurent montré que le blocage de la fonction aldéhyde entraîne la formation d'un squelette carboné différent.

Nous verrons plus loin les interprétations actuelles de ces réactions.

* *

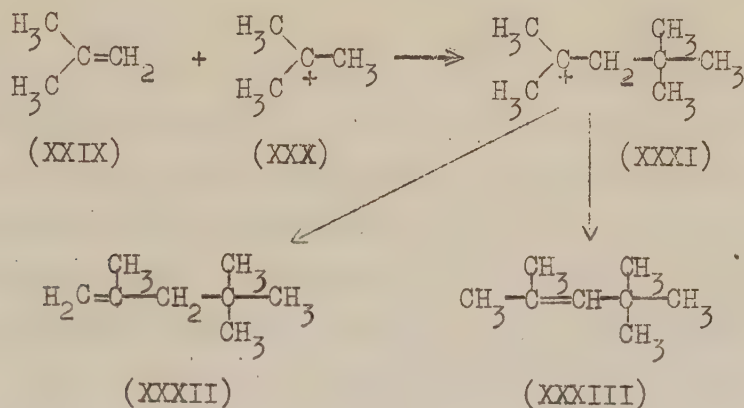
ETUDE THEORIQUE DE LA CYCLISATION DES TERPENES

Les nombreux travaux concernant les réactions de cyclisation publiés au cours de ces dernières cinquante années, ont permis dans certains cas d'élucider le mécanisme de ces réactions. Nous exposerons ici les principales théories actuellement retenues, et nous donnerons quelques exemples, choisis plus spécialement dans la série terpénique, qui illustrent ces théories.

Existence d'un ion intermédiaire.

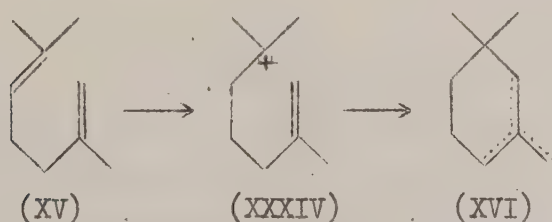
En 1934, Withmore [38], au cours d'une étude de la polymérisation de l'isobutylène en présence d'acide sulfurique, propose la théorie

suivante: la double liaison de l'isobutylène (XXIX) donne naissance, par addition d'un proton, à l'ion carbonium (XXX); cet ion, réagissant sur une molécule inchangée d'isobutylène, conduit à l'ion (XXXI) qui pourra, par élimination d'un proton, engendrer les molécules (XXXII) et (XXXIII):



L'ion (XXXI) pourra aussi, évidemment, réagir avec une nouvelle molécule (XXIX), de même que les molécules (XXXII) et (XXXIII) pourront réagir avec l'un quelconque des ions présents dans le mélange réactionnel, conduisant à des polymères de l'isobutylène.

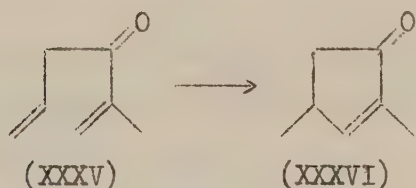
Si une réaction analogue se produit entre un ion carbonium et une double liaison appartenant à la même molécule, il en résulte un ion cyclique, qui pourra, comme dans le cas précédent, se transformer en une molécule stable, soit par élimination d'un proton, soit par fixation d'un anion (hydratation d'une double liaison par exemple). Prenons comme exemple le cas simple de la transformation du géraniolène (XV) en un mélange de cyclogéraniolènes α , β , γ (XVI), par l'intermédiaire de l'ion (XXXIV):



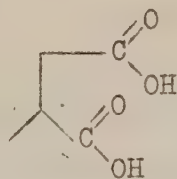
Une semblable interprétation de la cyclisation, proposée par Nesty et Marvel [39] en 1937 et déjà entrevue par Kimann et Prévost [41] dès 1933, a été largement utilisée et développée

depuis (voir par exemple Schinz [40]), et c'est avec son aide que l'on peut actuellement prévoir, dans de nombreux cas, les diverses orientations possibles d'une cyclisation, bien que l'hypothèse d'un ion intermédiaire tel que (XXXIV) ne puisse pas toujours être retenue.

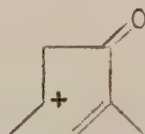
L'emploi d'un acide phosphorique enrichi en deutérium pour la cyclisation de la diénone (XXXV) en cyclopenténone (XXXVI) a permis à Nazarov et ses collaborateurs [42] d'établir indubitablement la nature ionique de cette cyclisation, par la mise en évidence de deutérium dans le produit cyclique. De plus, la localisation du deutérium dans la cyclopenténone a été étudiée par ozonisation de cette dernière. L'isole-



ment de l'acide (XXXVII), qui ren-



(XXXVII)



(XXXVIII)

ferme tout le deutérium entré en réaction, montre que l'ion (XXXVIII) intervient seul pour la cyclisation,

comme l'avaient déjà supposé Nazarov et ses collaborateurs [43], ainsi que Braude et Coles [44] dans un cas analogue.

Le cas de la cyclisation du géraniolène en cyclogéraniolène est l'un des plus simples que l'on puisse imaginer; la cyclisation de certaines molécules peut engendrer simultanément des produits de squelettes différents, et il est possible d'orienter la réaction vers la formation prépondérante de l'un ou de l'autre de ces squelettes, par le choix du catalyseur ou des conditions de la réaction.

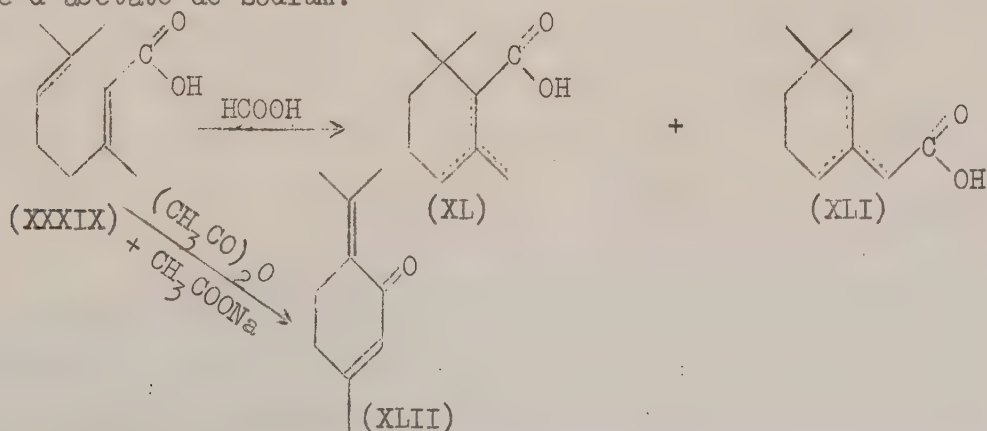
Les nombreux travaux concernant la cyclisation, dûs surtout à Schinz et ses collaborateurs, ont montré que les facteurs qui ont une influence essentielle sur la possibilité de former un cycle par isomérisation d'un diène, sont: la stabilité des dérivés cycliques attendus, et la polarisabilité des doubles liaisons du composé de départ.

Après une brève revue des agents de cyclisation utilisés, puis des différents systèmes cycliques obtenus par cyclisation, nous verrons comment les substituants attachés aux doubles liaisons qui entrent en réaction, peuvent intervenir dans l'orientation de la cyclisation, ainsi que dans la position de la double liaison dans les composés cycliques formés.

Agents de cyclisation.

La plupart des réactifs de cyclisation actuellement utilisés (acides minéraux ou organiques, sels acides, trifluorure de bore, trichlorure d'aluminium et de manière générale tous les acides selon la définition de Lewis [45, p.204]) ont été expérimentés avant 1900. Plus récemment, l'iode a aussi été employé [46]*. Ces différents réactifs avaient généralement été utilisés en vue de l'obtention d'un produit déterminé (par exemple l'ionone à partir de la ψ -ionone [49]), et on savait que, suivant le réactif utilisé, la substance désirée était obtenue avec des rendements variables; mais, en général, aucune attention n'avait été portée aux autres produits de la réaction.

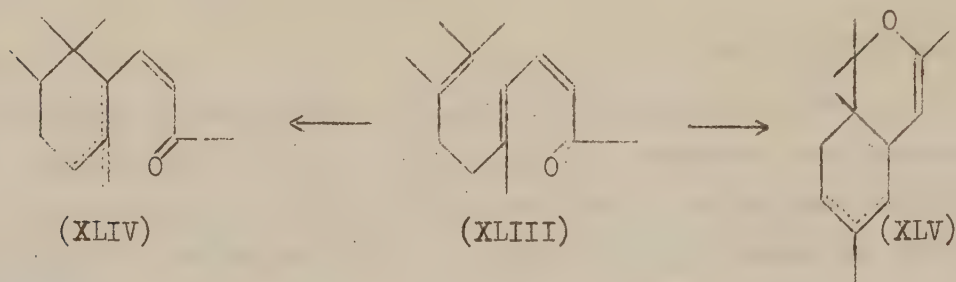
Schinz et ses collaborateurs [50] ont montré que l'acide gérannique (XXXIX) qui, traité par l'acide formique conduit aux acides cyclogéranniques α , β et γ (XL) ainsi qu'aux acides allocyclogéranniques (XLI), conduit à la pipériténone (XLII) par action de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium:



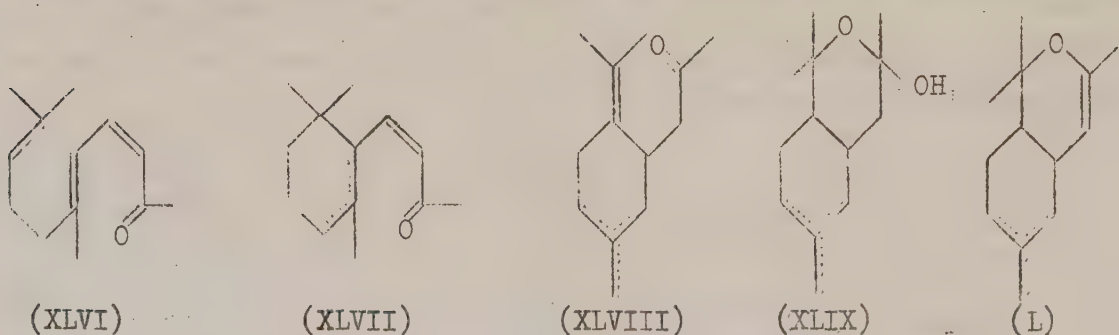
* ainsi que l'argile acide du Japon [47] et la lumière ultraviolette [48].

Ces deux modes de cyclisation ont également été observés dans le cas des acides citronellique, lavandulique et dihydro-lavandulique [51].

Récemment, Naves et Ardizio [52] ont étudié les produits secondaires de la cyclisation de la ψ -irone (XLIII) par le trifluorure de bore. Ils ont montré qu'il se forme, à côté des irones (XLIV), un mélange d'oxydes isomères (XLV).



Naves et ses collaborateurs [53,54] ont alors entrepris une étude systématique de la cyclisation de la ψ -ionone (XLVI) par une dizaine de réactifs différents. Ils ont montré que cette cyclisation suit le même cours que celle de la ψ -irone, et qu'il se forme, à côté des ionones (XLVII) d'autres cétones qu'ils nomment iso-ionones (XLVIII) ainsi que leurs semi-acétals (XLIX) et les produits de déshydratation de ces derniers (L). Ces auteurs ont établi que la cyclisation de la ψ -ionone par



des agents tels que le trifluorure de bore, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ou l'acide formique, conduit surtout à la formation d'ionones, tandis que l'eau ou des solutions aqueuses d'acide salicylique ou de p-crésol ou d'acétate de sodium, ainsi que le chlorure d'aluminium

dans le sulfure de carbone, transforment la ψ -ionone en ses oxydes (XLIX,L). Naves [55,56,57] a montré que le choix du catalyseur peut avoir une influence sur la configuration stérique des produits obtenus.

Ces résultats sont à rapprocher de l'idée développée par Price [58,p.37] qui précise que, lorsqu'un réactif électrophile s'associe aux électrons π d'une oléfine, il le fait d'une manière différente suivant la force de son affinité électronique: les réactifs les moins électrophiles formeraient de simples complexes d'association, alors que les plus électrophiles (acides forts, BF_3) forment un ion.

On serait donc tenté de penser que la transformation de l'acide gérannique (XXXIX) en acides cyclogéranniques (XL, XLI) par l'acide formique [59], ainsi que la cyclisation de la ψ -irone (XLIII) en irones (XLIV) par le trifluorure de bore [55], ont des intermédiaires ioniques, mais que de tels intermédiaires ioniques n'interviendraient pas dans le cas où les agents de cyclisation sont des acides faibles.

Stabilité des composés cycliques formés.

Il est évident que l'on ne peut s'attendre à ce qu'un composé aliphatique s'isomérise en composé cyclique, que si ce dernier est plus stable que le composé initial.

L'examen des chaleurs de combustion moléculaires du géraniolène (XV), de la ψ -ionone (XLVI) et de leurs produits de cyclisation [60] (voir tableau I) montre que ces derniers sont les plus stables.

Si on compare les chaleurs de combustion du dipentène et du 1-limonène avec celles des pinènes α et β [61](voir tableau I), on comprend que les acides minéraux transforment les pinènes bicycliques en leurs isomères monocycliques, et non inversement [62].

Les seuls cycles carbonés obtenus jusqu'ici par isomérisation en milieu acide de composés aliphatiques sont des cycles à 5 ou 6 éléments. Mais, alors que la formation de cyclopenténones à partir de diénones (cyclisation de Nazarov [42]) a été fréquemment observée, la transformation du diméthyl-2,7 octadiène-2,6 (LI) en un dérivé cyclopentanique

TABLEAU I

	Chaleur de combustion (Kcal.par mol.)
Géraniolène	1353
ψ-ionone	1850,7
cyclogéraniolène	1335
α-ionone	1835
β-ionone	1839,5
dipentène	1474,7
d-limonène	1473,9
α-pinène	1483
β-pinène	1485

(LII) semble être le seul cas signalé dans la littérature de formation d'un cycle carboné de 5 éléments à partir d'un hydrocarbure diénique [63], malgré d'autres tentatives [40,64].

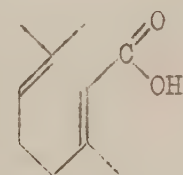
Il a été montré récemment que la présence d'une double liaison exocyclique dans un composé cyclanique est un facteur de stabilisation pour un cycle pentanique, tandis qu'elle diminue la stabilité d'un cycle hexanique [65]. Ceci pourrait expliquer la relative facilité de formation des cyclopenténones dans la réaction de Nazarov [44] et dans la cyclodéshydratation de certains acides insaturés en cétones [66].



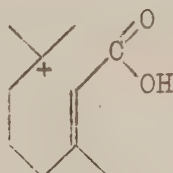
* La position de la double liaison est incertaine.

Polarisabilité de la double liaison.

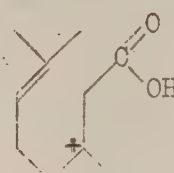
Si la cyclisation se fait par l'intermédiaire d'un ion, on peut s'attendre à ce que la facilité de cyclisation d'une molécule soit liée, comme toute réaction ionique, à la facilité de formation de cet ion. On sait que la nature des substituants portés par une double liaison oriente le sens de la polarisation de celle-ci et détermine son aptitude à capter un proton pour donner naissance à un ion. C'est ainsi que la présence de substituants donneurs d'électrons, tels que le groupement $-CH_3$, augmente la basicité de la double liaison, et par conséquent favorise la capture d'un proton. Au contraire, la présence de substituants attracteurs d'électrons, tels que carbonyle ou carboxyle, diminue la basicité de la double liaison et défavorise la fixation de réactifs électrophiles (acides). Par exemple, l'acide gérannique (XXXIX) soumis à l'action de l'acide formique, fournira l'ion (LIII) plutôt que l'ion (LIV), d'où sa transformation en acides cyclogéranniques (XL, XLI)[59].



(XXXIX)



(LIII)



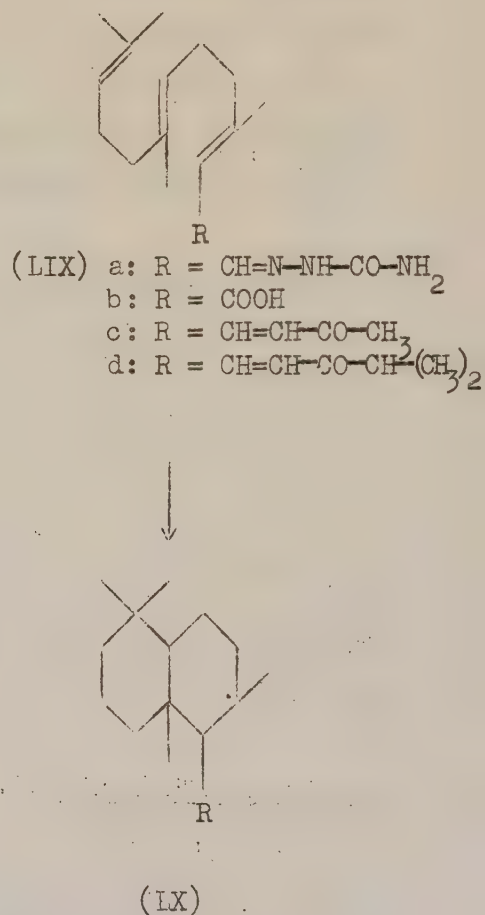
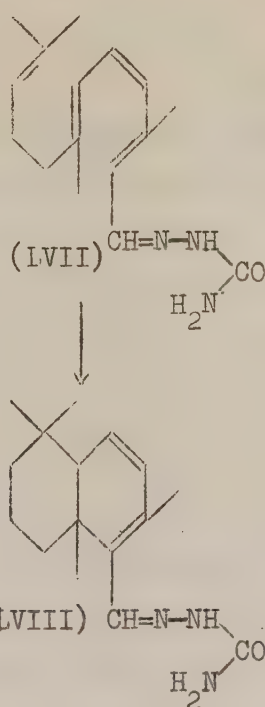
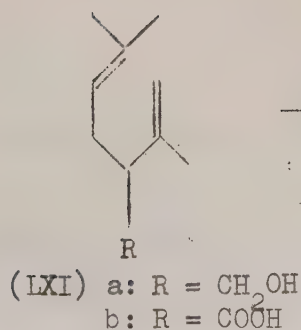
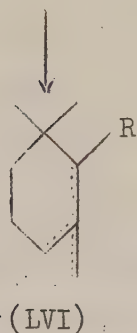
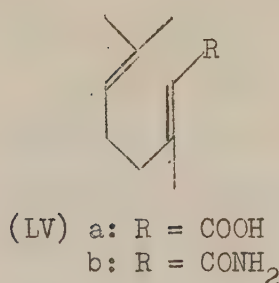
(LIV)

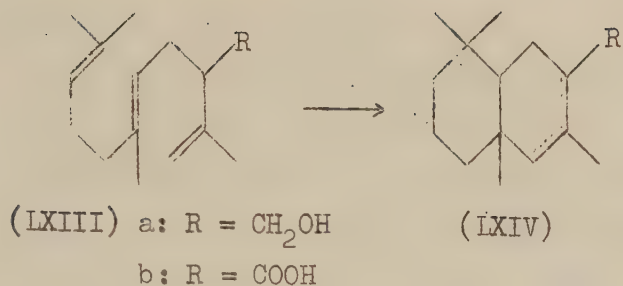
Poursuivant une étude systématique de la cyclisation des terpènes, Schinz et ses collaborateurs ont montré le rôle déterminant pour la formation du cycle, du diméthyle géminé dans le composé insaturé de départ [40].

Cyclisation "gérannique".

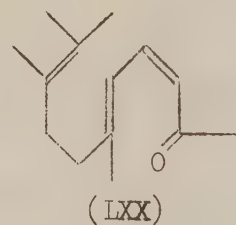
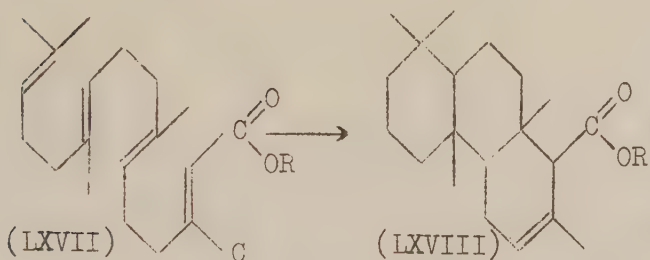
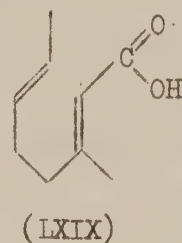
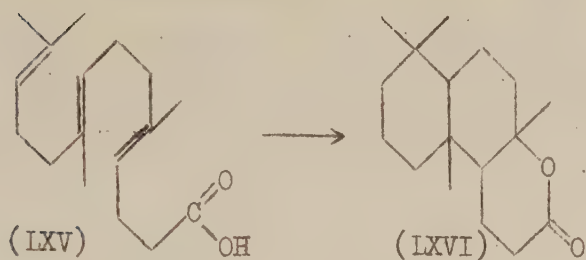
Sous l'action de catalyseurs tels que les acides formique ou phosphorique, l'acide sulfurique dans l'acide acétique, le trifluorure de bore, un grand nombre de mono- ou de sesqui-terpènes subissent la cyclisation dite "gérannique". En dehors des exemples déjà cités au début de

ce chapitre (formation d'ionone, irone, cyclogéranol, cyclocitral), mentionnons encore: la cyclisation de l'acide gérannique (LVa)[67] et de son amide (LVb)[68], celle des semi-carbazones de l'aldéhyde ψ -ionylidène-acétique (LVII)[69] et du farnésal (LIXa)[70], de l'acide farnésique (LIXb)[71], de la farnésylidène-acétone (LIXc)[17,18] et de la farnésylidène-isopropylcétone (LIXd)[72], du lavandulol (LXIa)[73], de l'acide lavandulique (LXIb)[74], du sesquilavandulol (LXIIIa)[75], de l'acide sesquilavandulique (LXIIIb)[76], de l'acide farnésylacétique (LXV)[19,20] et de l'acide ω -géranyl-gérannique (LXVII)[72].

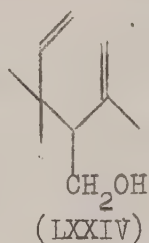
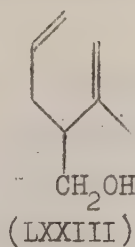
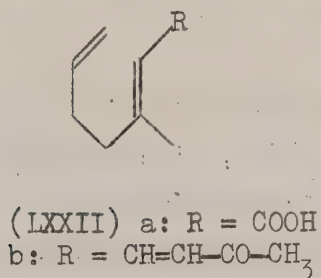
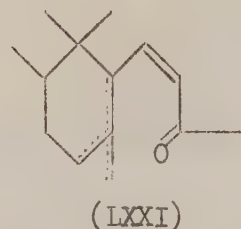




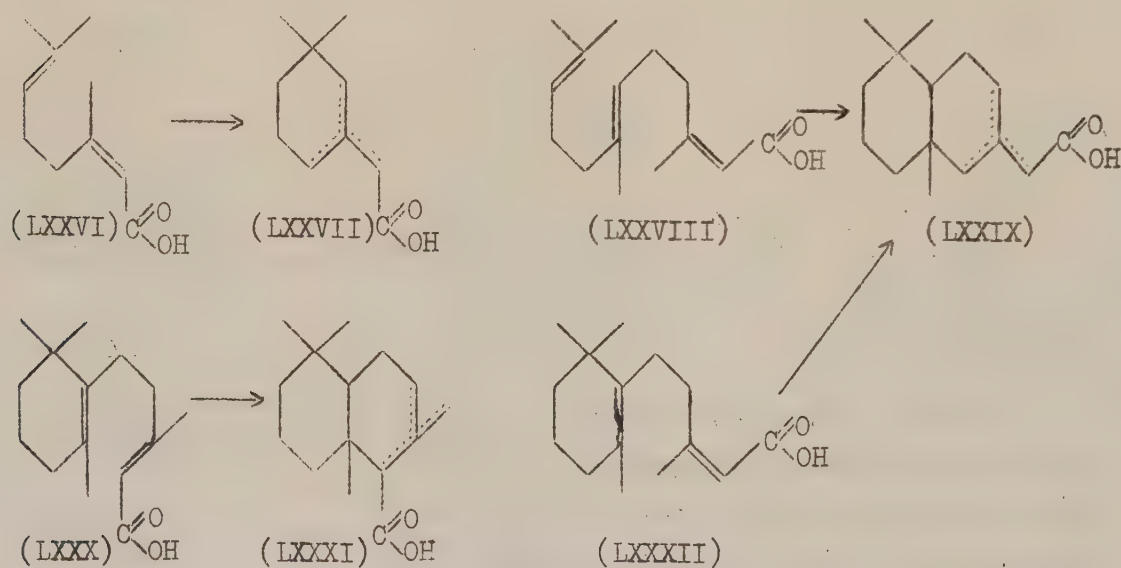
Par contre, l'acide méthyl-3 octadiène-2,6 oïque (LXIX) n'est pas cyclisé dans les conditions où la pseudo-irone (LXX) est transformée en irones (LXXI)[40]:



Quelques substances synthétiques différant des terpènes par la suppression ou le déplacement des groupes méthyles (LXXII à LXXV), n'ont pu être cyclisées par suite de la modification du sens de la polarisabilité de leurs doubles liaisons (qui ne permet pas la formation de cycles à six éléments). Aucune formation de cycle à 5 carbones n'a été observée dans ces cas [40].



C'est encore à Schinz et à ses collaborateurs que l'on doit d'avoir montré que par cyclisation d'isomères stériques, on peut obtenir des systèmes cycliques différents: les acides gérannique et farnésique dont la chaîne carbonée et le carboxyle présentent la configuration trans (LVa, LIXb) par rapport à la double liaison conjuguée avec le carboxyle, conduisent au dérivé cyclique "normal" (LVIIa, LIXb), tandis que les acides isomères de configuration cis (LXXVI, LXXVIII) conduisent au dérivé "allocyclique" (LXXVII, LXXIX) [77,78]. La même observation a été faite au cours de l'étude de la cyclisation des acides dihydro-ionyllidène-acétiques (LXXX, LXXXII) [77].



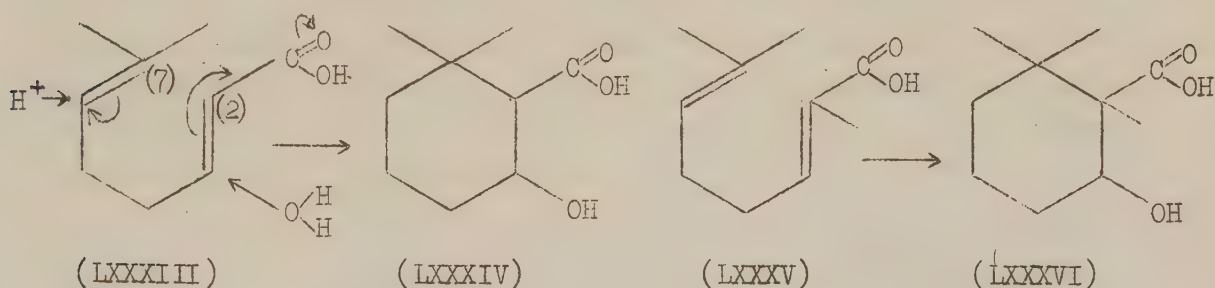
On pourrait citer encore d'autres exemples de formation simultanée de composés cycliques "normaux" et allocycliques [72,79,80].

Cependant, la même ionone est obtenue par cyclisation des ψ -ionones isomères, qui ne diffèrent que par la stéréochimie de la double liaison en γ - δ du carbonyle [78].

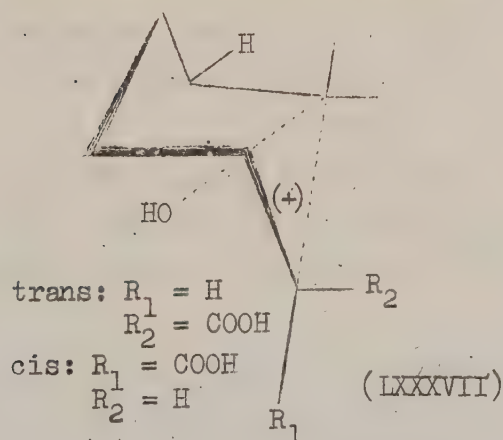
Helg et Schinz [81] ont établi que, dans les conditions où l'acide gérannique (LVa) est cyclisé en acide cyclogérannique (LVIIa), l'acide apogérannique (LXXXIII) est transformé en acide β -hydroxy-apo-cyclogérannique (LXXXIV). L'acide diméthyl-2,7 octadiène-2,6 oïque (LXXXV) subit une trans-

formation analogue [82].

Dans ces deux cas, on peut penser que la réaction entre le carbone 7 et le carbone 2 (LXXXIII) est initiée par l'attaque de la double liaison conjuguée avec le carboxyle, par un réactif nucléophile (eau, acide formique). Il faut remarquer que cette double liaison doit avoir un caractère beaucoup plus électrophile que celle de l'acide gérannique, pour laquelle l'effet du carboxyle, attracteur d'électrons, est compensé par l'effet du méthyle, donneur d'électrons. Il est possible que les deux cyclisations admettent des intermédiaires différents.



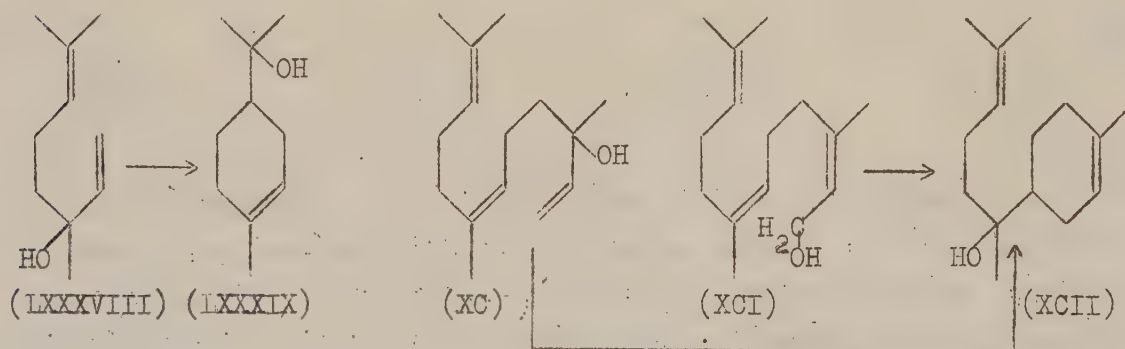
Le résultat de la cyclisation de l'acide trans-apo-gérannique en un produit unique, l'acide trans-hydroxy-cycloapogérannique, a conduit Gamboni, Schinz et Eschenmoser [83] à entreprendre une étude du cours stérique de cette réaction. Ayant démontré que l'acide cis-apogérannique donne l'acide hydroxylé cyclique de configuration cis exclusivement,



ces auteurs en déduisent que la molécule se cyclise au moment où elle passe par la configuration "chaise", et qu'un intermédiaire ionique du type (LXXXVII) intervient; pour respecter le principe de la co-planarité des quatre valences du centre réactionnel, l'hydroxyle ne peut entrer qu'en position équatoriale.

Cyclisation terpinolique.

La cyclisation du linalool (LXXXVIII) en terpinéol (LXXXIX) est un exemple de cyclisation du type "terpinolique". Si on traite le linalool par un acide, on obtient l' α -terpinéol [84]. En outre, si l'on part de (+)linalool, on aboutit à un mélange contenant du (-) α -terpinéol [36]. Cette conservation de l'activité optique s'explique facilement si on admet que l'élimination de l'hydroxyle, la cyclisation et l'introduction de $-O-CO-CH_3$ se font simultanément, ce qui revient à faire intervenir un mécanisme S_{N2} interne [85]. Il a été montré récemment que les alcools allyliques, contrairement à ce qu'on avait longtemps pensé, peuvent donner lieu à des réactions du type S_{N2} , avec ou sans réarrangement [45, p.593].



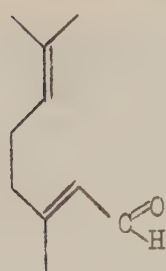
Il est très vraisemblable que la transformation du nérolidol (XC) ou du farnésol (XCI) en α -bisabolol (XCII) [86] se fait par un mécanisme analogue, ainsi que la cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle que nous discuterons au chapitre IV de cet exposé.

Mentionnons cependant l'hypothèse de Nerdel [87], qui explique la conservation de l'activité optique dans la cyclisation du linalool en terpinéol par l'apparition d'un doublet non partagé sur l'un des carbones de la molécule, au cours de la réaction.

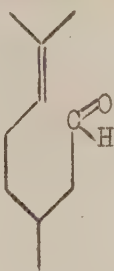
Notons encore que le géraniol et le nérol se cyclisent, comme le linalool, en terpinéol (ou en ses produits de déshydratation [84]), mais que l'acétate de géranyle est transformé, dans des conditions analogues,

en acétate d' α -cyclogéranyle [88].

D'autres cas de cyclisations de terpènes aliphatiques en composés du type terpinolique sont connus. La cyclisation du citral ou du citronellal, connue et étudiée depuis longtemps quant à ses résultats (voir p. 9), a été récemment examinée au point de vue cinétique, par Price et Dickmann [89] qui ont montré que la réaction est de premier ordre par rapport à la concentration en aldéhyde, et dépend de la concentration en acide. Le citral employé pour ces mesures était du citral commercial, c'est-à-dire un mélange riche en α -citral qui est de configuration trans (XCIII); la cyclisation est donc accompagnée d'une isomérisation stérique. Le citronellal (XCIV) se cyclise environ cinq cents fois plus vite que le citral, et sa vitesse de réaction, trop élevée, ne permet pas de mesures précises.



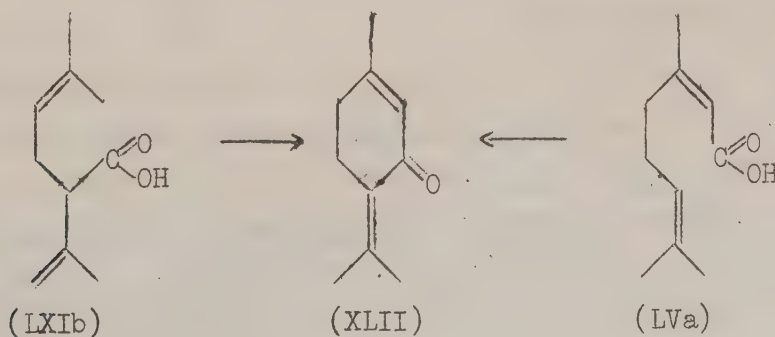
(XCIII)

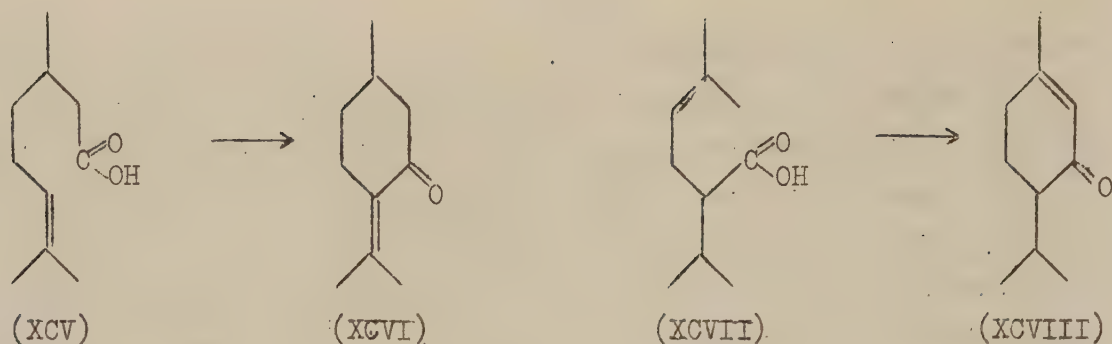


(XCIV)

La transformation, sous l'action de l'anhydride acétique, de l'acide gérannique (LVa) en pipériténone (XLII) [50], ainsi que celles des acides lavandulique (LXIb), dihydro-lavandulique (XCVII.) et citronellique (XCV) en pipériténone (XLII), pipéritone (XCVIII) et pulégone (XCVI) [51], sont d'autres

exemples de cyclisation du type terpinolique.





L'analogie de ces transformations d'acides en cétones avec une réaction de Friedel et Crafts interne, ainsi que celle de la cyclisation du citral et du citronellal avec la réaction de Prins [90] a été soulignée par différents auteurs. Cependant, les conditions requises pour ces réactions intramoléculaires sont beaucoup plus douces que celles que nécessitent les réactions intermoléculaires correspondantes.

A ce type de cyclisation "terpinolique" appartient la transformation observée pour la première fois par Naves et Ardizio [52,53] en 1952, des ψ -irones (XLIII) et des ψ -ionones (XLVI) en *iso*-airones et *iso*-ionones (XLVIII).

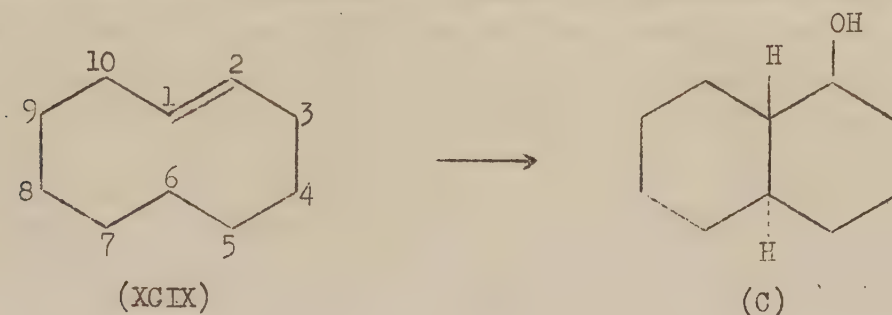
Formation d'hétérocycles.

Des cyclisations d'alcools β - γ ou γ - δ insaturés en hétérocycles pyraniques ou furaniques ont également été observées [91,92] ainsi que des lactonisations d'acides insaturés [20,93,94].

Cyclisation trans-annulaire.

Prelog et Schenker [95] ont décrit récemment un mode inédit de cyclisation, qu'ils appellent "cyclisation trans-annulaire": les cyclo-décènes (XCIX) cis ou trans, traités par l'acide performique en présence d'eau, donnent naissance à des produits d'oxydation bicycliques (C) dérivés du trans-décalène. Pour expliquer ce phénomène, ces auteurs font intervenir un "effet trans-annulaire": au moment de

l'entrée en réaction du carbone 1, le carbone 6 serait le plus favorablement placé dans l'espace, et réagirait de préférence au carbone 2.



Emplacement de la double liaison dans le composé cyclique.

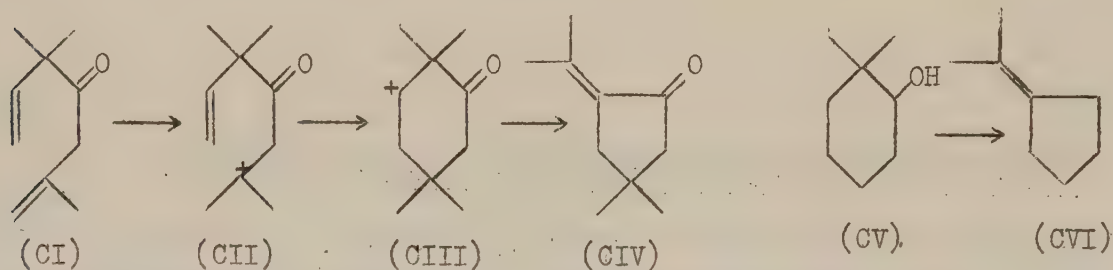
Dans la plupart des cyclisations observées, on aboutit à un mélange d'isomères différant par la position de la double liaison dans chacun d'eux. Ces isomères correspondent aux possibilités d'élimination d'un proton à partir de l'ion dont ils sont issus. Dans certains cas particuliers, la formation de l'un de ces isomères peut être particulièrement favorisée par l'environnement du centre réactionnel. C'est ainsi, par exemple, que la cyclisation de l'acide lavandulique (IXTb) conduit exclusivement à l'acide cyclolavandulique α,β -insaturé [74], tandis que la cyclisation de l'alcool lavandulique (IXIa) fournit l'alcool cyclo-lavandulique à double liaison exocyclique [73] (en accord avec la règle de Pfau et Plattner [96,97] selon laquelle un β -glycol primaire tertiaire se déshydrate toujours en $\beta-\gamma$, et la règle suivant laquelle il est plus difficile de créer une double liaison, dans un cycle, en $\alpha-\beta$ d'un diméthyl-géminé qu'en une autre position [73]).

Réactions secondaires accompagnant la cyclisation.

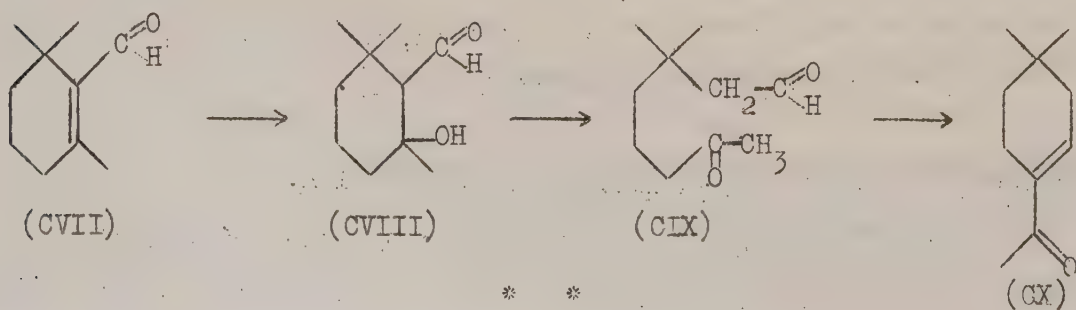
La réaction secondaire qui accompagne le plus fréquemment la cyclisation, est la polymérisation des produits de la réaction, dont l'importance

tance peut varier avec le réactif employé. La formation des "cirages d'ionones" de l'industrie en fournit un exemple [98].

La cyclisation comportant des intermédiaires ioniques, il arrive que ces ions intermédiaires subissent des réarrangements (avant ou après la cyclisation). C'est ainsi que la cyclisation de l'artémisi-acétone (CI) conduit à la cyclopentanone (CIV) par l'intermédiaire des ions (CII) et (CIII), ce dernier subissant une transposition comparable à celle qui se produit au cours de la déshydratation de l'alcool (CV) en (CVI) [100]:



Enfin, une réaction secondaire peut intervenir au moment de l'isolement du produit. Après cyclisation du citral sous forme de base de Schiff et régénération du composé carbonylé, la cétone (CX) a été isolée [101]. Les auteurs supposent que, au moment de la libération du composé carbonylé (CVII), qui est effectuée en milieu acide aqueux, la double liaison fixe l'eau, et que l'hydroxy-aldéhyde (CVIII) ainsi formé, en vertu de la réversibilité de la réaction d'aldolisation, s'ouvre en céto-aldéhyde (CLX) qui s'aldolise à nouveau en un composé plus stable (CX):

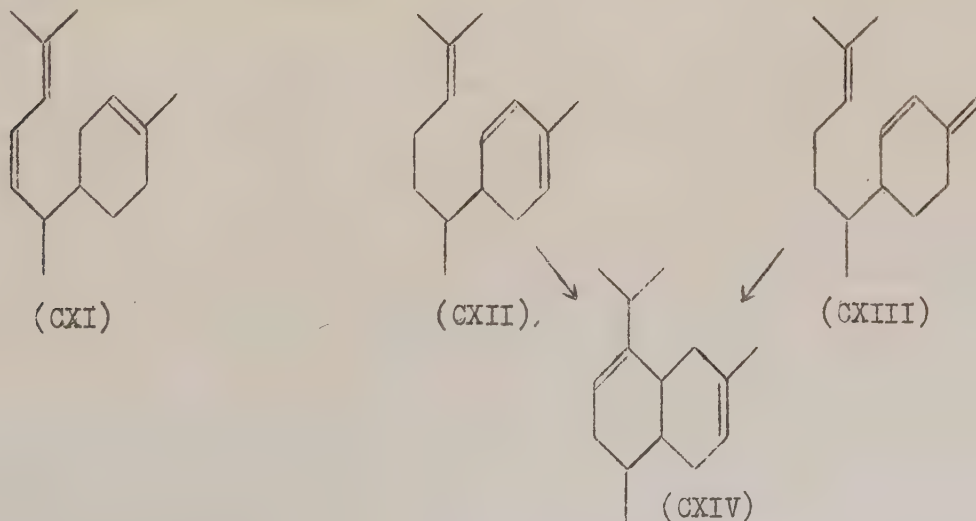


UTILISATION DES REACTIONS DE CYCLISATION

Ces réactions ont donné lieu à de nombreuses applications dans le domaine de la synthèse, aussi bien au laboratoire que dans l'industrie (préparation des ionones, irones, isopulégols, menthols, par exemple).

Nous soulignerons plutôt ici le rôle de la réaction de cyclisation en analyse. Il n'est pas rare, en effet, de déduire la position relative de deux fonctions appartenant à la même molécule du fait qu'elles réagissent l'une sur l'autre (formation de lactones, héli-acétals,...). Mais, surtout, on doit souvent tenir compte, dans l'interprétation des résultats d'une dégradation, qu'une cyclisation peut intervenir comme réaction parasite: c'est ainsi, par exemple, qu'on trouve de la menthone dans les produits d'oxydation chromique du citronellol [23,24].

Enfin, les lois maintenant bien connues de la cyclisation ont pu intervenir dans les raisonnements qui ont permis d'attribuer une formule à certains terpènes naturels (caryophyllène, clovène, zingibérène). Nous citerons l'exemple du zingibérène: la formule (CXI), admise jusqu'en 1950, a été réfutée par Eschenmoser et Schinz [104] parce qu'elle est incompatible avec la facile isomérisation du zingibérène, en milieu acide, en iso-zingibérène bicyclique (CXIV). Ces auteurs ont pu montrer que le zingibérène naturel est un mélange de deux hydrocarbures (CXII) et (CXIII):



Des hypothèses de biogenèse des terpènes mono- et polycycliques ainsi que des stérols, à partir de terpènes aliphatiques, ont été discutées en s'appuyant sur les résultats obtenus in vitro dans l'étude de la cyclisation [102,103,189,190].

* * *

CHAPITRE II

TECHNIQUES UTILISEES

1. Techniques de fractionnement.

Les cyclisations que nous avons effectuées nous ont souvent fourni des mélanges, parfois très complexes, de substances isomères possédant des caractères structuraux assez voisins (même formule brute, mêmes fonctions). Leur fractionnement en substances pures constitue un travail long et souvent difficile.

a) Distillation.

La distillation dans des appareils du type Claisen, à colonne Vigreux, a été utilisée lorsque les quantités de substances à fractionner étaient suffisantes (quelques grammes).

L'emploi de l'appareil de Craig [105] permet d'effectuer un bon fractionnement sur des quantités de substances plus petites (0,3 à 2 grammes).

Le "tube à boules" [106] ne permet que des séparations grossières, mais son domaine d'application s'étend jusqu'à de très petites quantités de substances (quelques milligrammes).

Un mélange d'esters isomères a été fractionné dans les laboratoires de la maison Firmenich, à Genève, à l'aide d'un appareil à distillation fractionnée correspondant à 40 plateaux théoriques.

b) Chromatographie.

L'emploi de la chromatographie par adsorption sur colonne d'alumine (chromatographie liquide, selon Reichstein [107]) n'a pas toujours fourni les résultats espérés. En particulier, la chromatographie sur alumine des lactones est toujours accompagnée de la saponification d'une partie du produit, et ceci, même lorsque l'alumine utilisée est parfaitement neutre (alumine Woelm) et quelle que soit son activité (mesurée selon Brockmann [108]). Cette saponification est d'autant plus importante que le produit reste plus longtemps sur la colonne. C'est pourquoi la chromatographie des lactones ne peut être effectuée que sur de petites quantités.

La substitution à la colonne d'alumine, d'une colonne de silicate de magnésium [109] additionné de célite (à raison de 50 % du poids de silicate) afin de faciliter l'écoulement des solvants, permet de diminuer la proportion de produit saponifié sur la colonne.

Nous ne reviendrons pas sur les détails pratiques de la chromatographie par élution fractionnée, qui sont exposés dans de nombreux ouvrages (voir notamment [110]).

c) Lactonisation fractionnée.

Dans certains cas, nous avons employé, pour la séparation de lactones, le fractionnement par relactonisation progressive de leurs hydroxy-acides, selon la méthode suivante:

Le mélange de lactones est saponifié par un excès de potasse hydroalcoolique normale; puis, la majeure partie de l'alcool est évaporée sous vide. La solution alcaline aqueuse est alors versée dans une ampoule à décantation contenant de la glace pilée et de l'éther. La solution est ensuite acidifiée avec précaution par une solution d'acide sulfurique à 20 %, en maintenant la température au dessous de 10°; le mélange est agité immédiatement afin de faire passer les hydroxy-acides formés dans l'éther. On épuise la couche aqueuse encore deux ou trois fois à l'éther, puis on lave à l'eau jusqu'à neutralité les solutions

éthérées réunies. Celles-ci sont laissées en repos pendant une heure (par exemple), puis sont épuisées par une solution aqueuse de soude à 1 %. La phase éthérée, qui retient la fraction neutre, est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée et amenée à sec: on obtient ainsi la première fraction lactonique. La solution alcaline aqueuse est soumise à un second traitement, semblable au précédent, qui permet d'isoler la seconde fraction lactonique, et ainsi de suite. Lorsque la fraction lactonique isolée devient très faible par rapport à la quantité d'hydroxy-acides passant en solution alcaline, on augmente le temps de relactonisation, que nous avons, dans certains cas, fait varier jusqu'à 24 heures. La lactonisation de mélanges de quelques grammes d'hydroxy-acides s'est parfois prolongée pendant plusieurs jours, et même plus d'une semaine.

Cette technique est plus longue et plus fastidieuse que la chromatographie, mais elle nous a permis d'isoler plusieurs lactones cristallisées à partir d'un mélange qui n'avait pu être séparé par chromatographie sur alumine. Cependant, alors qu'avec cette méthode nous avons isolé facilement plusieurs δ -lactones, nous n'avons pu réaliser le fractionnement d'un mélange de γ -lactones; les γ -hydroxy-acides que nous avons étudiés, se lactonisent trop rapidement pour permettre une séparation. La relactonisation à une température plus basse n'a pas été essayée.

d) Isolément des composés carbonylés.

Le réactif T de Girard et Sandulesco [111] a été employé pour l'isolement de cétones et d'aldéhydes. En particulier, nous avons pu, par l'intermédiaire de son hydrazone T, obtenir la semi-carbazone d'un γ -hydroxy-aldéhyde non isolable à l'état libre par suite de sa transformation spontanée en semi-acétal (voir page 173).

Cependant, l'emploi du réactif T a échoué dans certains cas où la fonction cétone a pourtant pu être décelée. On sait que certaines fonctions cétones peuvent se montrer peu réactives vis-à-vis du réactif T (en particulier par suite d'encombrement stérique [112]).

2. Techniques analytiques.

a) Techniques diverses.

Les points de fusion ont été déterminés sous microscope, avec l'appareil de Kofler.

Les dosages d'acidité ont été effectués sur des échantillons de 1 à 3 mg de substance, à l'aide d'une ultra-microburette (Gilmont, New York) d'une capacité de 1 centimètre cube; cette burette indique au millimètre cube près le volume de solution écoulé. L'extrémité de la burette plonge dans la solution à titrer, agitée par courant d'air débarrassé de CO₂. Le titrage est réalisé à l'aide d'une solution de potasse éthanolique N/50 (titrée par l'acide benzoïque pur), en présence de phénol-phtaléine.

Les microdosages de carbone-hydrogène, d'azote (selon Dumas), d'hydrogène mobile (selon Zérévitinov) et de méthoxyle (selon Zeisel), ainsi que les micro-déterminations de poids moléculaire (selon Rast), ont été effectués dans les laboratoires micro-analytiques de la maison Firmenich (Genève)(Direction: Dr. M.Stoll).

Les spectres d'absorption ultraviolette ont été mesurés avec le spectrophotomètre de Beckman, modèle DU, sur les substances en solution éthanolique. Pour l'interprétation des résultats, nous avons fait usage, en particulier, des revues de Smakula [113], de Braude [114], de Dorfman [115], ainsi que du chapitre consacré à cette question dans l'ouvrage de Fieser [116].

Les spectres d'absorption infrarouge ont été mesurés, soit à Zurich au laboratoire du Prof. H.Günthard, soit au laboratoire de la maison Firmenich, à Genève. Parmi la documentation dont nous avons fait usage pour interpréter nos spectres, nous mentionnerons les revues de Rasmussen [117], de Colthup [118], de Jones et Herling [119], les ouvrages de Dobriner, Katzenellenbogen et Jones [120] et de Bellamy [121], ainsi que les publications limitées aux spectres infrarouges de terpènes, de

Pliva, Herout et Šom [122,123].

b) Réactions colorées.

Le tétranitro-méthane donne avec les composés insaturés une coloration jaune, due à une réaction d'addition [124]. Toutefois, les doubles liaisons conjuguées avec un carbonyle ou un carboxyle, ne réagissent pas avec ce réactif [125], et certaines doubles liaisons peu réactives, donnent seulement une coloration très faible. Dans ce dernier cas, on aura avantage à utiliser le réactif en solution chloroformique diluée, afin de rendre plus perceptible la coloration formée, par rapport à celle de la solution témoin (qui est elle-même légèrement teintée en jaune). Heilbronner [126] a montré récemment que, par examen du spectre U.V. du produit d'addition, il est possible de déterminer le nombre de substituants fixés à une double liaison.

Le nitroprussiate de sodium donne, en milieu alcalin, une coloration rouge avec les aldéhydes et les cétones qui possèdent le groupement $R-CO-CH_2-R'$, ainsi qu'avec les lactones insaturées dans le cycle lactonique [127]. Cette réaction, connue sous le nom de réaction de Legal, est d'une grande sensibilité, mais même à l'intérieur des limites mentionnées elle n'est pas générale.

Adachi [128] a mis au point une réaction colorée permettant de détecter les groupements méthyl-cétones ou $-CHOH-CH_3$. Ces groupements sont oxydés sélectivement par chauffage avec une solution alcaline d'hypochlorite ou d'hypobromite en présence de pyridine: le chloroforme ou le bromoforme formé est révélé par la coloration pourpre qu'il donne avec la pyridine. Cependant, Adachi mentionne un certain nombre de substances qui donnent une réaction positive, bien qu'elles ne contiennent aucun groupement $-CO-CH_3$ ou $-CHOH-CH_3$ (cholestérol, dibenzal-acétone, ...). Nous avons aussi observé une réaction positive avec la cyclohexanone, le farnésol et le terpinéol; cependant, ces réactions "anormales" nécessitent généralement des conditions un peu différentes de celles qui sont requises pour l'oxydation des méthyl-cétones. En particulier, en

augmentant la concentration en alcali et en prolongeant le chauffage, on augmente les possibilités de réaction non spécifique. Il est donc nécessaire de faire les essais comparativement. La cyclohexanone étant, parmi les corps qui réagissent "anormalement", l'un de ceux qui donnent le plus facilement une réaction positive, nous avons toujours effectué nos essais comparativement, sur le corps à tester, sur l'ionone et sur la cyclohexanone, et nous n'avons retenu que les essais qui présentaient des résultats différents dans le cas de l'ionone et de la cyclohexanone.

Ces réactions colorées ne constituent, dans la plupart des cas, qu'une première indication, mais elles peuvent rendre des services appréciables pour orienter la conduite du travail lorsque les quantités de substances disponibles sont très réduites.

* * *

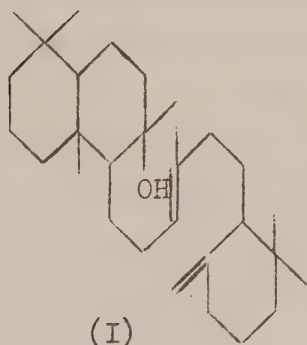
C H A P I T R E I I I

CYCLISATION DU β -HYDROXY-FARNESYLACETATE D'ETHYLE
ET DE SES PRODUITS DE DESHYDRATATION.

A - Introduction.

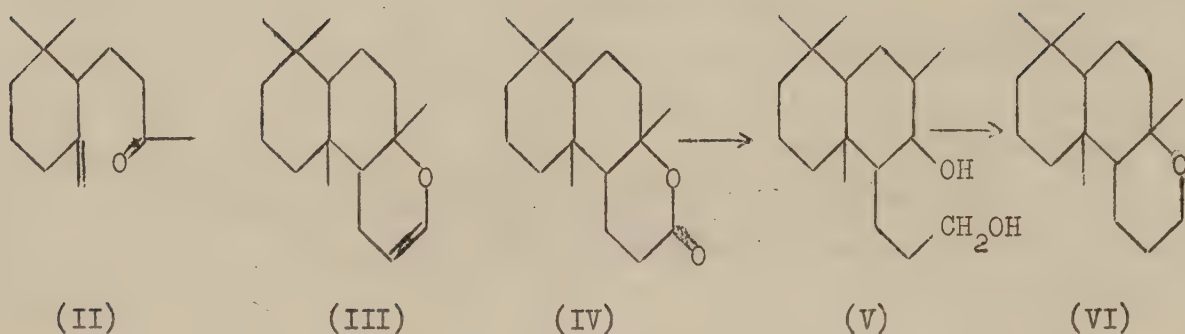
Des travaux récents, publiés simultanément par Ruzicka et ses collaborateurs [129,130] et par Lederer et ses collaborateurs [5,13,131,132] ont élucidé la nature des principaux constituants de l'ambre gris, concrétion intestinale du cachalot. En particulier, la structure de l'ambréine (isolée pour la première fois en 1820 par Pelletier et Caventou [133] qui lui donnèrent ce nom) a été définitivement établie (I). Ces

travaux ont en outre montré que les principales substances odorantes de l'ambre gris sont des produits de dégradation de l'ambréine inodore, tels que la dihydro- γ -ionone (II) ou le dérivé du dihydropyrane (III), tous deux isolés de la partie volatile de la drogue.



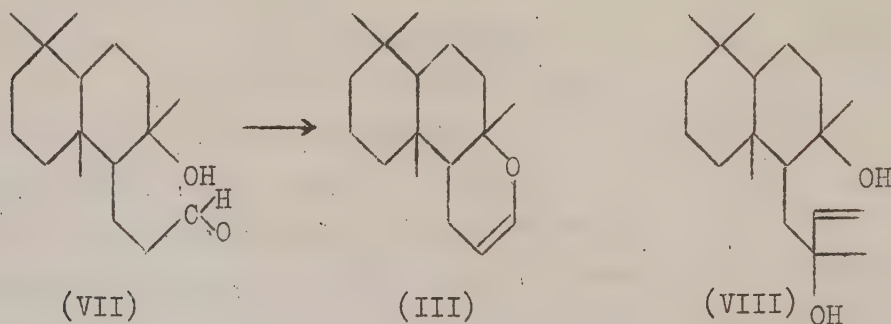
Plus récemment, Lederer et ses collaborateurs [12] ont montré que l'ambréinolide (IV), lactone sesquiterpénoidique inodore obtenue

par oxydation de l'ambréine (I), peut donner naissance à des substances présentant une forte odeur ambrée. La réduction de l'ambréinolide par l'hydruure double de lithium et d'aluminium fournit un glycol (V) cyclisable en oxyde saturé (VI)[12], tandis que la réduction ménagée de cette même lactone (IV) selon Arth [134], conduit à un hydroxy-aldéhyde (VII)



cyclisable en oxyde insaturé (III); ces deux dernières substances avaient déjà été isolées à partir des fractions volatiles de l'ambre gris [11,12]. Les deux oxydes (III) et (VI) possèdent de fortes odeurs ambrées, très voisines. Stoll et Hinder [15,16] ont préparé des produits à odeur ambrée à partir du sclaréol (VIII) (voir chapitre IV).

La connaissance de ces nouveaux produits odorants a donné un intérêt nouveau à l'ambreinolide [5] et a été à l'origine de plusieurs synthèses de cette substance: à partir du sclaréol [135], du nérolidol [19,20], du manool [136] et de la dihydro-ionone [93]. De plus, un nouveau domaine d'investigations a été ouvert à la chimie des parfums, par la préparation de substances apparentées à ces nouveaux produits odorants [5,7,94].

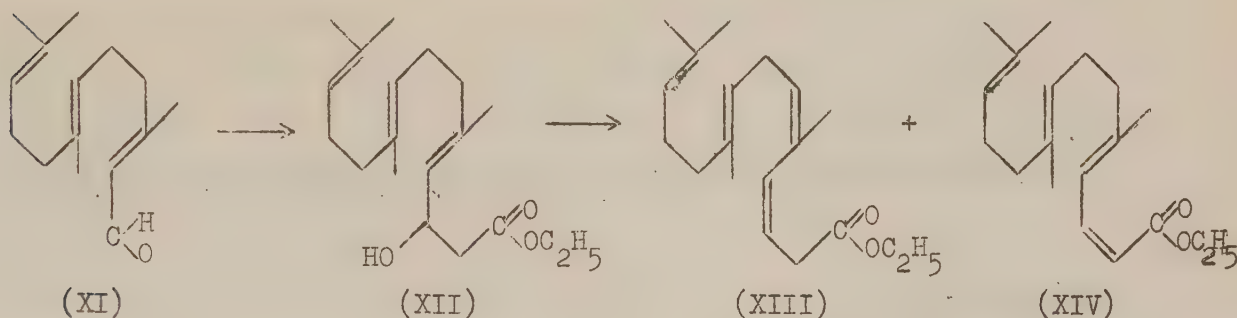
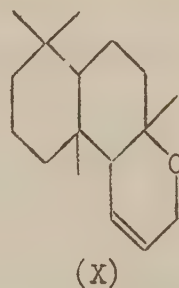
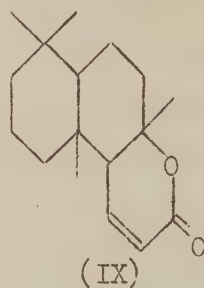


* * *

Dans le cadre de ces recherches, nous nous sommes proposé de préparer le déhydro-ambréinolide (IX), afin de le transformer en oxyde (X), isomère de l'oxyde naturel (III).

La synthèse du déhydro-ambréinolide (IX) a été effectuée à partir du farnésal (XI). Condensé avec le bromacétate d'éthyle selon Reformatzky, ce dernier fournit le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (XII) (hydroxy-3 triméthyl-5,9,13 tétradécatriène-4,8,12 oate d'éthyle), dont la déshydratation conduit au mélange d'esters insaturés (XIII) et (XIV), que nous n'avons pas réussi à séparer.

La cyclisation du produit brut de déshydratation fournit un mélange complexe d'esters qui, après saponification et traitement par l'acide



formique, est fractionné en lactones et acides non lactonisables. A partir de la fraction lactonique, nous avons isolé une lactone, F.222°, à laquelle nous avons pu attribuer la formule (IX); mais le rendement par rapport à l'hydroxy-ester soumis à la cyclisation est de l'ordre de 1 %. Par suite de la faible quantité de lactone obtenue l'oxyde n'a pas été préparé.

Cependant, cette synthèse donne des résultats inconstants, qui varient en particulier avec la quantité sur laquelle la préparation est entreprise. Nous avons pu montrer que ce manque de reproductibilité de la réaction est dû au fait que la déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle est accompagnée de la cyclisation d'une partie du pro-

duit hydroxylé, et ceci d'autant plus facilement que l'élimination de l'eau qui se forme au cours de la réaction est moins rapide. Cette observation nous a conduit à étudier la cyclisation par l'acide formique du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle: ici, la cyclisation du produit hydroxylé constituant la réaction principale, sa déshydratation apparaît comme réaction secondaire et on obtient finalement, dans les deux cas, un mélange complexe qui renferme des constituants communs en proportions variables.

Après la description de la préparation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, de ses propriétés et de sa déshydratation, nous exposerons les résultats des cyclisations du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, puis de ses produits de déshydratation. Nous étudierons ensuite la structure des produits obtenus.

B - Préparation et propriétés du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

Préparation.

Le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (XII) est préparé par condensation selon Reformatzky du bromacétate sur le farnésal. La technique décrite par M. Stoll [137] qui consiste à effectuer la condensation en solution étherée diluée, permet d'obtenir le β -hydroxy-farnésylacétate exempt de ses produits de déshydratation, ainsi qu'en témoigne le spectre U.V. du produit brut de la réaction. Au contraire, la technique la plus couramment employée qui effectue la réaction en solution benzénique concentrée (voir par ex. [138], ainsi que les revues [139] et [140]) fournit un mélange de β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle et de ses produits de déshydratation: le spectre U.V. du produit brut de la réaction montre en effet deux maxima, $\lambda_{\max}$ 235 m μ (ϵ = 5.700) et $\lambda_{\max}$ 277 m μ (ϵ = 1.250). (Pour le produit complètement déshydraté, les extinctions atteignent 14.500 et 9.500.)

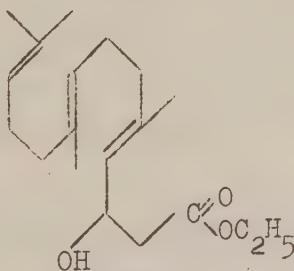
Le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle se forme, en solution étherée diluée, avec un rendement supérieur à 90 %, comme il sera montré plus loin. On le débarrasse facilement de l'acide qui l'accompagne (1 à 3 %), par lavage de sa solution refroidie avec une solution de soude à 1 %. Cette fraction acide est fortement résinifiée et n'a pas été étudiée.

Le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, qui perd très facilement une molécule d'eau, même en milieu neutre, ne peut être distillé qu'en petites quantités (quelques grammes au maximum) et sous une pression n'excédant pas quelques dixièmes de millimètre de mercure. C'est pourquoi la cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle a été entreprise sur le produit brut, après vérification de sa faible teneur en impuretés, et un examen de la nature de quelques unes de celles-ci.

La saponification du produit neutre brut, ainsi que de son produit d'hydrogénation catalytique, ont permis d'établir qu'il contient environ 5 % de substance insaponifiable, constituée essentiellement par l'hydrocarbure (XV) et du farnésal (XI) qui n'est pas entré en réaction.



(XI)



(XII)



(XV)

Saponification.

Des essais de saponification du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle par la potasse hydroalcoolique, dans des conditions de température, de temps et de concentration différentes, ont montré que le pourcentage en fraction insaponifiable varie très largement avec les conditions employées. C'est ainsi que, par emploi de potasse 2 N à 100° pendant une heure, la fraction insaponifiable s'élève à 25 % de l'ester mis en jeu, alors qu'elle n'est que de 3 % par emploi de potasse N à 20° pendant 10

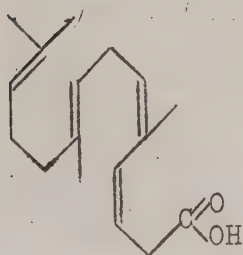
heures. Dans les deux cas, l'acide obtenu présente un faible maximum à 277 m μ . La saponification du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle par la potasse hydroalcoolique 2 N, à une température voisine de 50°, est pratiquement instantanée. Dans ces conditions, la fraction insaponifiable est de 5 %. Le spectre U.V. de cette dernière montre un maximum à 235 m μ ($\epsilon=14.000$); cette fraction insaponifiable réagit avec le semicarbazide, mais le dérivé amorphe obtenu n'a pas été purifié. Il est vraisemblable, d'après l'odeur, que cette fraction renferme du farnésal qui n'a pas réagi. Nous montrerons ci-dessous qu'elle renferme aussi, probablement, l'hydrocarbure (XV).

Le spectre U.V. de la fraction acide montre deux maxima: $\lambda_{\max}$ 235 m μ ($\epsilon=2.500$) et $\lambda_{\max}$ 277 m μ ($\epsilon=2.000$), qui prouvent qu'une déshydratation partielle s'est produite, et montrent la présence des deux acides (XVI) et (XVII) (voir le paragraphe concernant la déshydratation).

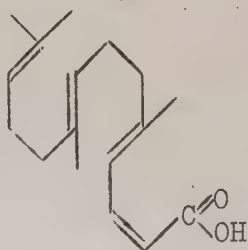
Si on soumet à la distillation la fraction acide totale, on isole avec un rendement de 60 %, en épuisant le distillat avec une solution de carbonate de potassium, un hydrocarbure, C₁₆H₂₆, dont le spectre U.V. présente un maximum à 235 m μ ($\epsilon=17.000$). La formation de cet hydrocarbure s'explique par la décarboxylation de l'acide β,γ -insaturé (XVI) et nous lui avons attribué la formule (XV), compatible avec son spectre U.V.

La formation, en quantité plus ou moins grande, suivant le temps de chauffage, de cet hydrocarbure au cours de la saponification du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, pourrait expliquer les variations importantes du rendement en fraction insaponifiable.

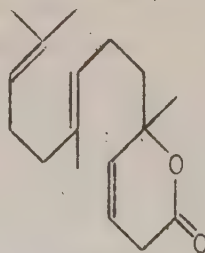
La fraction soluble dans le carbonate de potassium pourrait contenir, d'après son analyse (intermédiaire entre C₁₇H₂₆O₂ et C₁₇H₂₈O₃) et son spectre U.V. (pas de maximum entre 215 et 300 m μ), à côté de



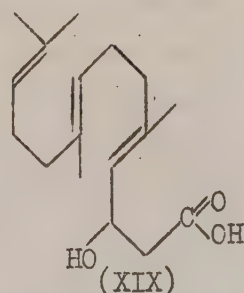
(XVI)



(XVII)



(XVIII)



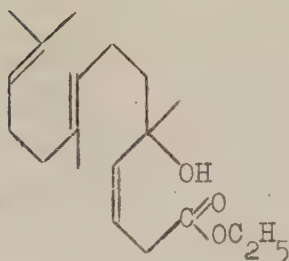
(XIX)

l'hydroxyacide (XIX), la lactone aliphatique (XVIII), qui se serait formée au cours de la distillation de cet hydroxyacide.

Hydrogénation.

L'hydrogénation catalytique en présence de Nickel Raney du produit brut de la condensation du farnésal avec le bromacétate d'éthyle, fournit un ester distillable et saponifiable sans décomposition. L'absorption d'hydrogène, calculée pour le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle pur, correspond à 3,3 molécules.

Par saponification de l'ester hydrogéné, on sépare environ 3 % d'insaponifiable. La fraction acide, supérieure à 95 %, ne donne naissance à aucune fraction lactonique, ce qui montre que le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle ne contenait pas d'isomère hydroxylé en δ (XX),



(XX)

qui aurait pu se former par transposition allylique. Le diazométhane transforme cet acide en ester méthylique, $C_{18}H_{30}O_3$, formule pour laquelle l'analyse élémentaire et la réfraction moléculaire obtenues sont en bon accord.

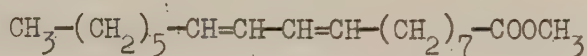
En conclusion, le produit brut soumis à la cyclisation contient donc au moins 95 % de β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle. De plus, le sort des impuretés au cours de la cyclisation est connu: nous avons vérifié que le farnésal, par traitement acide, est, comme le citral, transformé en un produit non carbonylé, qui sera par suite retrouvé, ainsi que le produit de transformation de l'hydrocarbure (XV), dans les fractions insaponifiables non-cétoniques.

Déshydratation.

Nous avons déjà vu que le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle montre une grande tendance à la déshydratation, qui peut sans doute s'expliquer par le fait que c'est à la fois un alcool allylique et un β -hydroxy-acide.

Si on chauffe, en présence d'acide β -naphtalène sulfonique et sous pression réduite, une petite quantité (quelques grammes) de β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, on obtient un mélange huileux d'esters, $C_{19}H_{30}O_2$, dont le spectre ultraviolet présente deux maxima: $\lambda_{\max}$ 235 m μ ($\epsilon = 14.500$) et $\lambda_{\max}$ 277 m μ ($\epsilon = 9.500$). D'après ce spectre ultraviolet, le produit de déshydratation est un mélange d'esters isomères qui n'ont pu être séparés par chromatographie. Par chauffage, ils se résinifient rapidement, et leur distillation n'est possible que sur de petites quantités, dans un tube à boules.

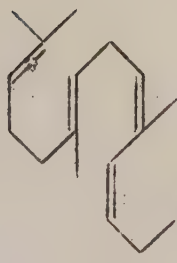
L'ester (XXI), qui possède deux doubles liaisons non conjuguées avec le carboxyle, présente un maximum d'absorption à 231 m μ ($\log \epsilon = 15000$) * [141], et l'hydrocarbure (XXII) présente un maximum d'absorption à 237 m μ ($\epsilon = 16.400$) [142]. Etant donné que la présence de substituants



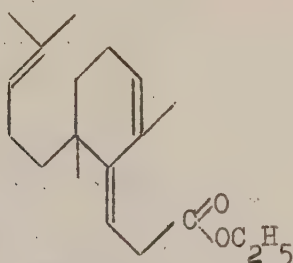
(XXI)



(XXII)



(XIII)



(XXIII)

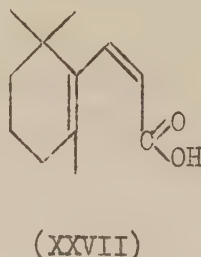
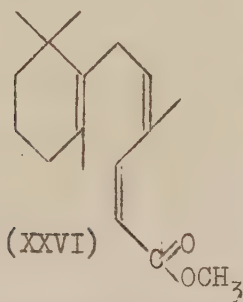
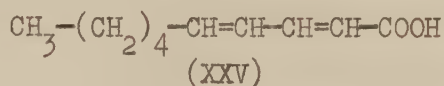
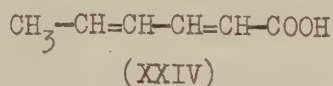
sur un chromophore exerce un effet bathochrome, la formule aliphatique (XIII) est plus vraisemblable, pour l'ester de déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle qui absorbe à 235 m μ , qu'une formule cyclique telle

que (XXIII).

En ce qui concerne l'isomère dont les doubles liaisons sont conjuguées avec le carboxyle, il est plus difficile de faire des comparaisons. Ainsi, l'acide sorbique (XXIV) absorbe à 254 m μ [113], tandis que l'acide diénique (XXV), dont le système conjugué porte le même nombre de

* Afin de rendre les comparaisons valables, tous les chiffres donnés sont relatifs à des spectres mesurés sur des substances en solution dans le même solvant: l'éthanol.

substituants, absorbe à 264 mμ [143]. L'ester (XXVI) absorbe à 270 mμ (voir chapitre IV) et l'acide (XXVII) absorbe à 280 mμ [144].



Le maximum d'absorption à 277 mμ de l'ester obtenu par déshydratation du β-hydroxy-farnésylacétate d'éthyle se situe entre les valeurs observées pour l'ester (XXVI) et l'acide (XXVII) *. On voit donc que le spectre ultraviolet seul ne permet pas de décider si cet ester est aliphatique ou cyclique. Cependant, étant donné qu'il se forme non seulement en milieu acide, mais aussi en milieu neutre ou alcalin, il semble peu probable que la déshydratation soit accompagnée de cyclisation. Ce produit n'ayant pas pu être isolé à l'état pur, nous n'avons pas élucidé ce point.

On sait que la déshydratation des esters β-hydroxylés conduit au mélange des esters α,β- et β,γ-insaturés et que la proportion de chacun des isomères dans le mélange dépend, d'une part de la nature de l'agent déshydratant, et d'autre part, pour un même agent déshydratant, des substituants placés sur les carbones en α, β et γ du carboxyle [139,145].

Une discussion comparative des résultats de la déshydratation du β-hydroxy-farnésylacétate d'éthyle et de l'hydroxy-2 méthyl-3 (β-cyclo-citryl)-6 hexène-4 oate d'éthyle sera donnée après l'étude de ce dernier (voir page 134).

* On sait que dans un système conjugué avec un carboxyle, le passage de l'acide libre à l'ester apporte peu de modifications quant à la position du maximum d'absorption [165].

Lorsqu'on effectue la déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle sur une quantité relativement importante (50 grammes), on aboutit à un mélange dont le spectre ultraviolet est semblable à celui obtenu lors de la déshydratation de petites quantités, en ce qui concerne l'emplacement des maxima, mais non quant-à leur intensité: λ_{max} 235 m μ ($\epsilon = 11.000$) et λ_{max} 277 m μ ($\epsilon = 6.000$).

Si on chauffe un mélange de β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle additionné de 1% d'acide β -naphtalène-sulfonique et une quantité égale d'eau, on aboutit à un mélange d'esters déshydratés, $C_{19}H_{30}O_2$, dont le spectre ultraviolet ne présente plus que de faibles maxima: λ_{max} 235 m μ ($\epsilon=5.000$) et λ_{max} 277 m μ ($\epsilon=2.000$).

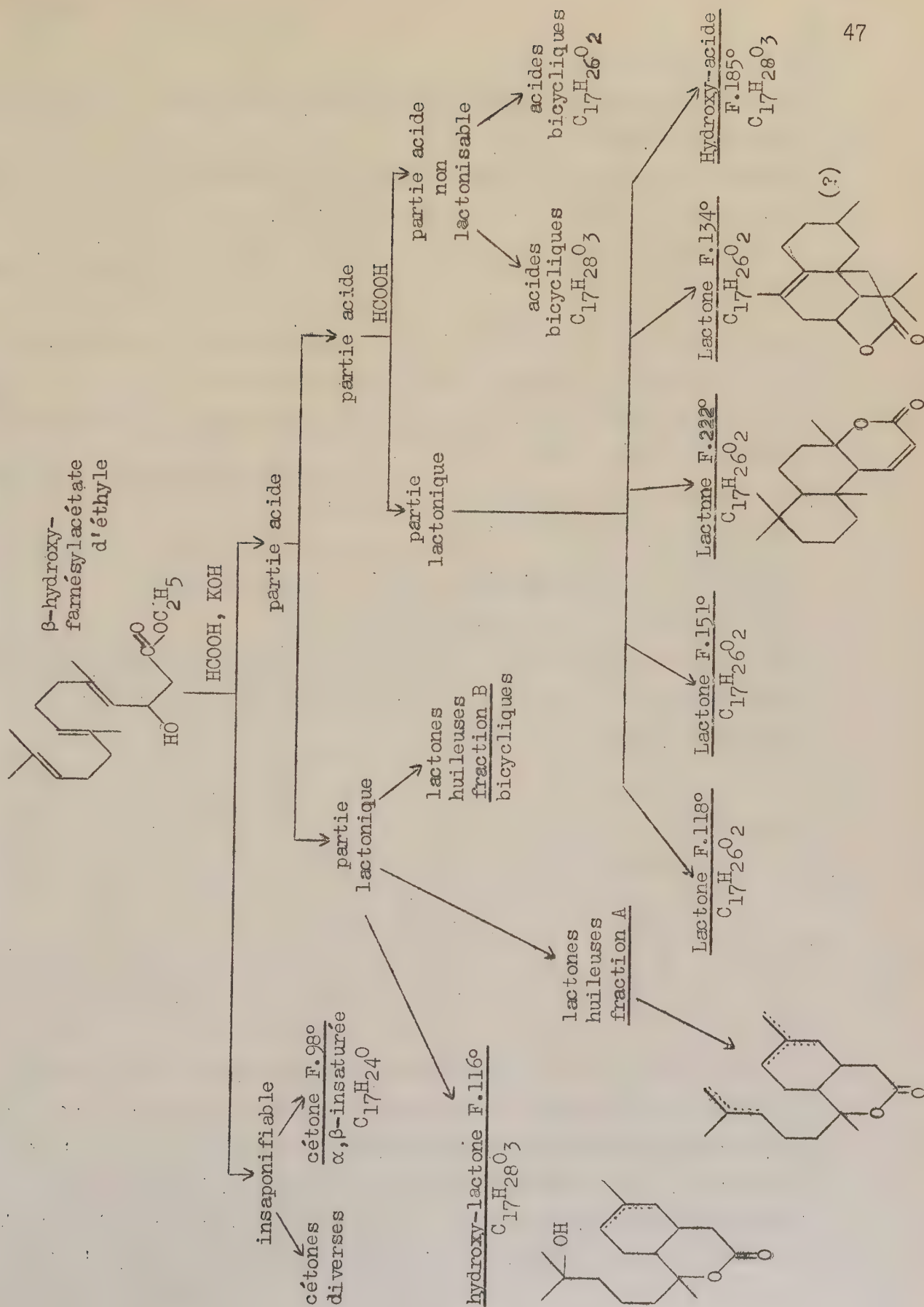
L'explication la plus plausible de ces faits est que l'acide β -naphtalène-sulfonique agit comme simple déshydratant en milieu anhydre, mais qu'il devient agent de cyclisation en présence d'eau. Lorsqu'on effectue la déshydratation sur des quantités importantes de produit, l'élimination d'eau est peut-être trop lente pour empêcher que la cyclisation n'intervienne comme réaction secondaire.

C - Cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

La cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle par l'acide formique à l'ébullition fournit un mélange qui, après saponification, est fractionné en parties insaponifiable, lactonique et acide (voir tableau II, page 47).

La fraction insaponifiable, peu importante, contient un mélange de cétones, d'où nous avons isolé une cétone α,β -insaturée, $C_{17}H_{24}O$, F. 98°.

De la partie lactonique (60 à 80 % du produit de départ), nous avons isolé, par relactonisation fractionnée et par recristallisation: - une hydroxy-lactone monocyclique, $C_{17}H_{28}O_3$, F. 116°, pour laquelle nous avons démontré la formule (XXVIII),



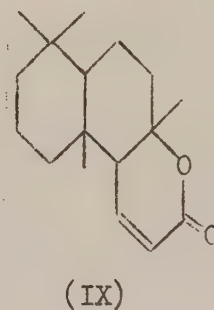
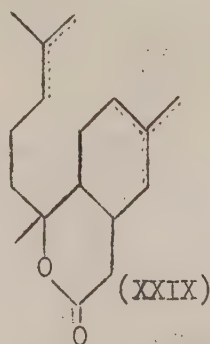
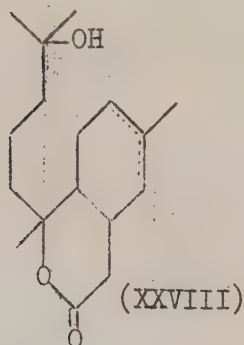
- une lactone monocyclique, $C_{17}H_{26}O_2$, huileuse, pour laquelle nous avons démontré la formule (XXIX),
- plusieurs fractions lactoniques huileuses, mélanges complexes dont nous avons mis en évidence le caractère bicyclique.

La fraction acide, traitée par l'acide formique à l'ébullition, donne: a) une nouvelle fraction lactonique (10 à 20 % du produit de départ)

b) une fraction acide non lactonisable.

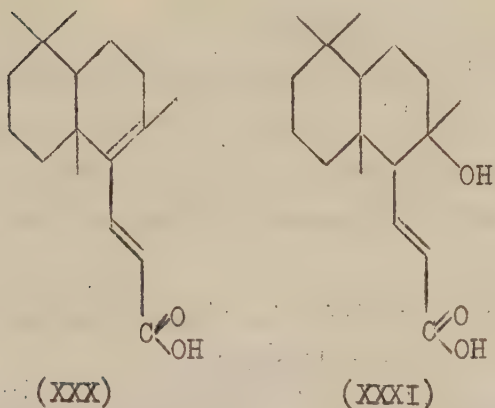
a) La fraction lactonique, après saponification suivie de relactonisation fractionnée des hydroxy-acides, a été séparée en:

- une lactone bicyclique, $C_{17}H_{26}O_2$, F.222°, pour laquelle nous avons démontré la formule (IX),
- une lactone bicyclique, $C_{17}H_{26}O_2$, F.134°, dont la structure n'est pas encore complètement élucidée,
- deux lactones, $C_{17}H_{26}O_2$, F.151° et F.118°, dont l'étude n'a pas été entreprise par suite des très faibles quantités isolées,
- un mélange de lactones huileuses bicycliques,
- un mélange d'hydroxy-acides non relactonisables spontanément, mais relactonisables en milieu acide, d'où un hydroxy-acide bicyclique, $C_{17}H_{28}O_3$, F.185°, a été isolé.



b) La fraction acide non lactonisable ne donne plus que des traces de produit neutre par un nouveau traitement à l'acide formique à l'ébullition, mais peut être transformée en bromolactone par action de l'acide bromhydrique. Cette fraction est constituée par un mélange complexe d'acides bicycliques, $C_{17}H_{26}O_2$ et $C_{17}H_{28}O_3$, dont aucun constituant n'a pu être isolé à l'état pur. La présence dans cette fraction, d'acides

(XXX) et (XXXI), est probable.

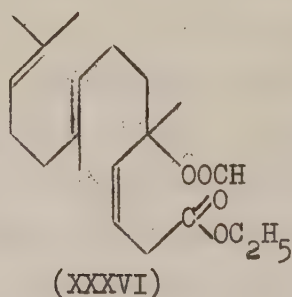
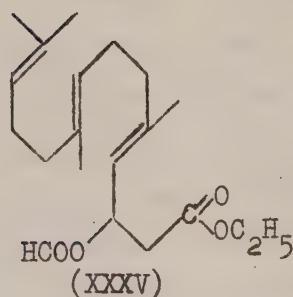
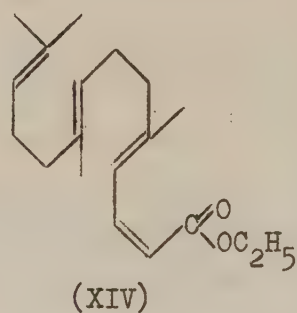
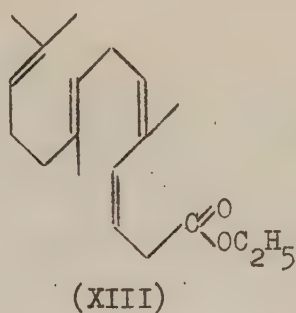
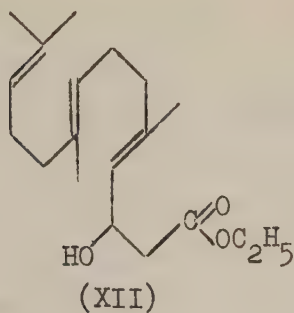


déshydratant.

Le fait que la lactone F.222 (IX), obtenue en très faible rendement par cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, peut être obtenue en rendement plus élevé par cyclisation des produits de déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle est un argument en faveur de cette hypothèse.

La formation d'un formiate, à partir du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, peut aussi intervenir comme réaction secondaire.

Lorsqu'on soumet le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle à la cyclisation, on doit donc pouvoir s'attendre à obtenir les produits de cyclisation correspondant aux cinq esters (XII), (XIII), (XIV), (XXXV) et (XXXVI):



D - Cyclisation des produits de déshydratation du
 β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

Par cyclisation par l'acide formique du produit brut de déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (XIII + XIV), on obtient un mélange qui, après saponification, est fractionné en partie insaponifiable, partie lactonique et partie acide.

La partie insaponifiable (environ 5 % du produit brut) contient une petite quantité de cétone cristallisée, F. 98°, déjà mentionnée à propos de la cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

Aucune fraction cristallisée n'a été isolée à partir de la partie lactonique (qui représente environ 10 % du produit brut de cyclisation).

La fraction acide, traitée par l'acide formique à l'ébullition, fournit une nouvelle fraction lactonique, à côté d'une fraction acide non lactonisable.

- La fraction lactonique (environ 15 % du produit brut de cyclisation), après saponification suivie de relactonisation des hydroxy-acides, a été fractionnée en: lactones $C_{17}H_{26}O_2$, F. 151°, F. 134° et F. 222°, et hydroxy-acide $C_{17}H_{28}O_3$, F. 185° (qui avaient déjà été isolés des produits de cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle), ainsi qu'une forte proportion de lactones huileuses ($C_{17}H_{26}O_2 + C_{17}H_{28}O_3$).
- La fraction acide non relactonisable (50 à 70 % du produit brut) consiste en un mélange complexe d'acides huileux, $C_{17}H_{26}O_2$ et $C_{17}H_{28}O_3$, accompagnés d'une forte proportion de résines.

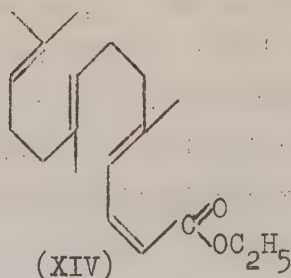
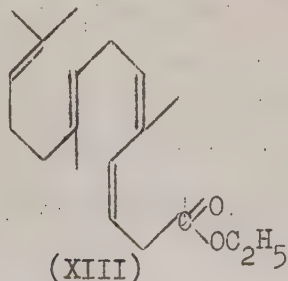
On voit que les mélanges obtenus par cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, ou par cyclisation de ses produits de déshydratation, possèdent de nombreux constituants communs: seules les proportions diffèrent. C'est ainsi que la lactone F. 222° est isolée avec un rendement de 1 %, à partir du produit déshydraté, alors qu'elle n'apparaît qu'avec un rendement de 0,1 % par cyclisation du produit hydroxylé. Inversement, la lactone F. 134°, isolée avec un rendement de 1 à 2 % par cyclisation du produit hydroxylé, n'a été obtenue qu'à l'état de traces par cyclisation du produit déshydraté. D'autre part, il semble

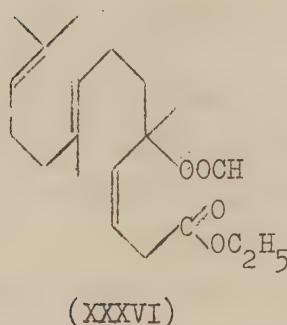
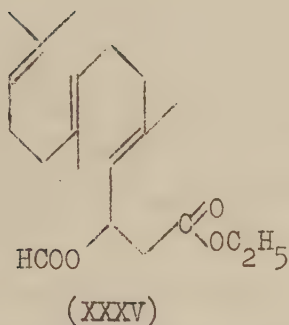
qu'ici aussi la vitesse avec laquelle on élève la température du mélange de produit à cycliser et d'acide formique influe sur les rendements en différents produits obtenus. Mais cette étude n'a pas été poursuivie systématiquement, car la déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, puis la cyclisation du produit déshydraté, s'accompagnent de la formation d'une forte proportion de résines, rendant très difficile l'isolement de corps purs.

L'obtention de mêmes produits par cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, ou de ses produits de déshydratation, s'explique facilement si, comme nous l'avons déjà indiqué, on remarque que la cyclisation du produit hydroxylé peut être précédée de la déshydratation d'une partie du produit mis en jeu. De plus, on sait que les systèmes diéniques conjugués fixent facilement les acides; comme c'est le cas par exemple pour le myrcène qui, à la température ordinaire, est transformé en acétate de myrcénol par action de l'acide acétique additionné d'acide sulfurique [146].

On peut donc supposer que les esters insaturés (XIII) et (XIV) peuvent être transformés partiellement, par action de l'acide formique, en formiates (XXXV) et (XXXVI), et ceci, d'autant plus facilement que les produits restent plus longtemps en contact à une température insuffisante pour provoquer la cyclisation, mais suffisante pour produire la formylation.

Par suite, quatre sur cinq des produits aliphatiques qui interviennent dans la cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, peuvent également intervenir lors de la cyclisation de ses produits de déshydratation. Notons que Ruzicka et Capato [86] ont obtenu le bisabolol (XXXIV) aussi bien par cyclisation du farnésène (XXXIII) que par cyclisation du nérolidol (XXXII) par l'acide formique.





E - Etude de la structure de quelques-uns des produits obtenus.

La cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle et celle de ses produits de déshydratation nous a fourni huit substances cristallisées qui, à l'exception de la lactone F.116° (isolée avec un rendement de 15 %) se forment toutes avec un très faible rendement. La purification de ces substances ne se fait qu'avec des pertes importantes, et seuls les produits cristallisés présentent une garantie suffisante, quant à leur homogénéité, pour entreprendre l'étude de leur constitution. Seuls les produits obtenus en quantité suffisante ont fait l'objet d'une telle étude. Nous avons pu établir la formule de la lactone F.116°, dont nous avons isolé 20 g à l'état pur. Nous ne disposions que de 3,4 g de lactone F.134°, qui n'ont pas été suffisants pour élucider complètement sa structure. Quant à la lactone F.222°, dont nous n'avons isolé que 0,140 g à l'état pur, sa constitution n'a pu être établie que grâce à l'obtention d'un produit connu par hydrogénation.

Hydroxy-lactone F.116°.

Les résultats des analyses élémentaires et la détermination du poids moléculaire selon Rast correspondent à la formule $C_{17}H_{28}O_3$.

Le dosage selon Zérévitinoff révèle la présence d'un hydrogène mobile.

Le produit est neutre, saponifiable à chaud par la potasse hydro-alcoolique normale, et récupéré inchangé après acidification de sa solution alcaline. Ceci met en évidence la fonction lactone.

La déshydratation, par distillation sur acide naphthalène-sulfonique, fournit une lactone liquide, $C_{17}H_{26}O_2$, ce qui correspond à l'élimination d'une molécule d'eau à partir de la lactone F.116°.

L'hydrogénation catalytique, effectuée en présence de nickel Raney à la pression atmosphérique, permet de fixer une molécule d'hydrogène pour une molécule de lactone (XXVIII), et conduit à une lactone liquide, $C_{17}H_{30}O_3$ (XXXVII), ce qui montre la présence d'une double liaison dans la lactone F.116°.

Le spectre d'absorption ultraviolette de la lactone F.116° ne montre aucun maximum entre 215 et 300 mμ, ce qui exclut la position de la double liaison en α,β du carboxyle. D'autre part, la réaction de Legal [127] est négative, ce qui rend improbable la présence de la double liaison dans le cycle lactonique.

Le spectre d'absorption infrarouge montre une bande à 5,84 μ, indiquant que la fonction lactonique est celle d'une δ-lactone [147] et une bande à 12,42 μ attribuable à une double liaison trisubstituée [117].

Par action de l'acide perbenzoïque en solution chloroformique, la lactone F.116° est transformée en une lactone $C_{17}H_{28}O_4$, ce qui confirme la présence d'une double liaison.

L'ozonisation de la lactone (XXVIII) en solution dans le tétrachlorure de carbone n'engendre aucun produit volatil. La destruction de l'ozonide, soit par l'eau pure, soit par l'eau en présence de zinc, soit par l'eau en présence d'eau oxygénée, fournit des produits insolubles dans l'éther, le benzène ou le chloroforme, ce qui rend leur isolement

difficile. Ces produits ne colorent pas le tétranitrométhane et donnent la réaction des méthyl-cétones, selon Adachi [128].

L'oxydation chromique dans l'acide acétique fournit, comme l'ozonisation, des produits difficilement isolables par suite de leurs caractères de solubilité. Leur étude n'a pas été poursuivie.

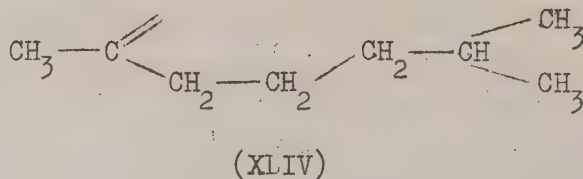
Etant donné les difficultés techniques que présente l'isolement des produits d'oxydation de la lactone F.116°, à partir d'un milieu réactionnel aqueux (comme c'est le cas pour la destruction de l'ozonide), et en raison de l'intervention possible de réactions secondaires dues au milieu réactionnel (milieu acide de l'oxydation chromique), nous avons effectué l'oxydation permanganique de la lactone F.116° en solution acétonique, en maintenant la neutralité du milieu par addition d'amberlite IRC 50 [148]. Après destruction de l'excès de permanganate par addition d'alcool isopropylique, le produit d'oxydation peut être isolé par simple filtration. Cependant, le produit vitreux obtenu n'a pas pu être purifié, et n'a pas été analysé. Son indice d'acidité (150) et son indice de saponification (300) montrent qu'il possède une fonction acide et une fonction lactone. Le test au bromoforme selon Adachi est positif. Le spectre ultraviolet ne présente aucun maximum entre 215 et 300 mμ.

Chauffée avec l'anhydride acétique, l'hydroxy-lactone saturée, $C_{17}H_{30}O_3$ (XXXVII) [provenant de l'hydrogénation catalytique de la lactone (XXVIII)], fournit un acétate huileux, $C_{19}H_{34}O_4$ (XXXVIII) qui, chauffé à 250° sous 65 mm, conduit à une fraction lactonique insaturée, $C_{17}H_{28}O_2$ (XXXIX). L'oxydation, par l'acide chromique dans l'acide acétique, de cette lactone insaturée fournit une fraction acide (50 %)(XL) et une fraction neutre, cétonique (50 %)(XLI), toutes deux huileuses. Par estérification par le diazométhane, l'acide (XL) est transformé en ester huileux, $C_{15}H_{24}O_4$. La fraction cétonique (XLI) qui donne une réaction d'Adachi positive montrant la présence d'un groupement $-CO-CH_3$, réagit rapidement avec la semi-carbazide, conduisant à une semi-carbazone, $C_{17}H_{29}O_3N_3$, F.162° (voir tableau III, page 59).

L'obtention de ces deux produits d'oxydation à partir de la fraction lactonique insaturée, $C_{17}H_{28}O_2$ (XXXIX), permet d'envisager que cette

fraction lactonique est constituée par un mélange de deux lactones dont l'une contiendrait le groupement isopropylidène $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ et l'autre le groupement isopropényle $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$. L'hydroxy-lactone F.116°, dont ces lactones insaturées dérivent par pyrolyse de l'acétate (XXXVIII), posséderait donc le groupement $-\text{CH}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$. Cependant, l'examen du spectre infrarouge de la fraction lactonique insaturée (XXXIX), obtenue après pyrolyse de l'acétate (XXXVIII), ne confirme pas la première de ces hypothèses: la bande à 11,26 μ apparaît seule, montrant la présence du groupement $=\text{CH}_2$ [104,122,123]; aucune bande vers 12 μ , attribuable au groupement isopropylidène, n'est visible. L'acide $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (XL) provient donc d'une oxydation par l'acide chromique, de la méthylcétone $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (XLI).

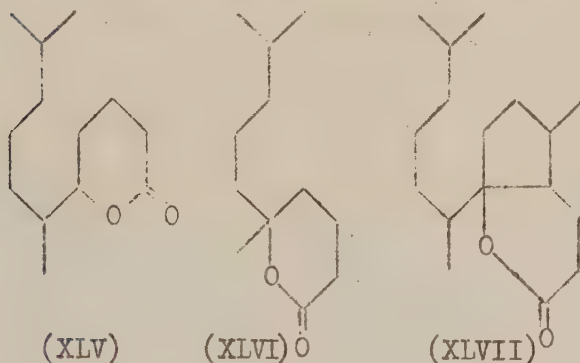
La lactone insaturée, $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$, (XXXIX) est transformée par hydrogénation catalytique en présence de nickel Raney, en une lactone saturée, $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (XLII). Cette dernière, chauffée 40 heures avec du méthanol absolu additionné de 5 % d'acide sulfurique, fournit une fraction neutre huileuse qui, après saponification par la potasse hydro-alcoolique, est séparée en fraction lactonique (20 %) et fraction acide (80 %) (XLIII), toutes deux huileuses (voir tableau III, page 59). La fraction acide (XLIII) a été soumise à une oxydation chromique ménagée. Par distillation dans l'appareil de Craig des fractions neutres obtenues (60 %), une fraction de tête est séparée (10 % de la fraction neutre totale), qui réagit instantanément avec une solution de semi-carbazide pour donner une semi-carbazone, $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{ON}_3$, F.156°, identifiée par l'épreuve du point de fusion de mélange avec un échantillon authentique de semi-carbazone de la méthyl-heptanone. Ceci révèle la présence du groupement (XLIV) dans la molécule de l'un des acides (XLIII) soumis à l'oxydation,



Discussion des résultats.

Provenant de la cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (XII), composé aliphatique triénique monohydroxylé, l'hydroxy-lactone F.116° (XXVIII), qui contient à la fois un hydroxyle et une double liaison, ne peut posséder qu'un seul cycle en dehors du cycle lactonique. Ceci est confirmé par l'hydrogénation de l'hydroxy-lactone F.116° en hydroxy-lactone saturée, $C_{17}H_{30}O_3$ (XXXVII).

La déshydratation de la lactone saturée (XLII) donne un acide insaturé qui possède le groupement (XLIV). Cette lactone saturée (XLII) a donc l'une des deux formules partielles (XLV) ou (XLVI), et en outre, elle contient un cycle carboné. La formule (XLVII) est la seule qui



puisse contenir à la fois la chaîne carbonée du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle et le groupement (XLV). Mais la cyclisation du β -hydroxyfarnésylacétate d'éthyle en un produit possédant ce squelette n'est pas vraisemblable en raison de la polarisabi-

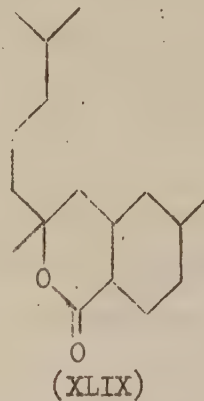
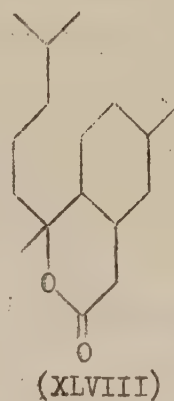
lité des doubles liaisons.

La formule (XLVI) contient 12 carbones, dont 3 appartiennent à des groupes $-CH_3$. Le cycle carboné encore inconnu de la lactone saturée (XLII) qui contient 17 carbones, doit donc posséder 5 carbones n'appartenant pas à la formule (XLVI), et un seul de ces cinq carbones peut être présent sous forme d'un groupe méthyl (puisque le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle en possède 4 et que la formule partielle (XLVI) en possède 3).

Le cycle carboné encore indéterminé peut donc être, soit un cycle hexanique ou méthyl-pentanique ayant un seul carbone commun avec le cycle lactonique (dérivé spiranique), soit un cycle méthyl-hexanique ayant deux carbones communs avec le cycle lactonique.

Aucune formule spiranique contenant le squelette du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle ne peut être écrite à partir de la formule (XLVI); donc, l'hypothèse d'un cycle méthyl-hexanique ayant deux carbones communs avec le cycle lactonique sera seule retenue. On peut alors écrire les deux formules (XLVIII) et (XLIX), dont la première seule peut être envisagée en tenant compte de sa formation par cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

Puisqu'il a été démontré que la lactone F.116° possède le groupement $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{C(OH)-}$, et une double liaison

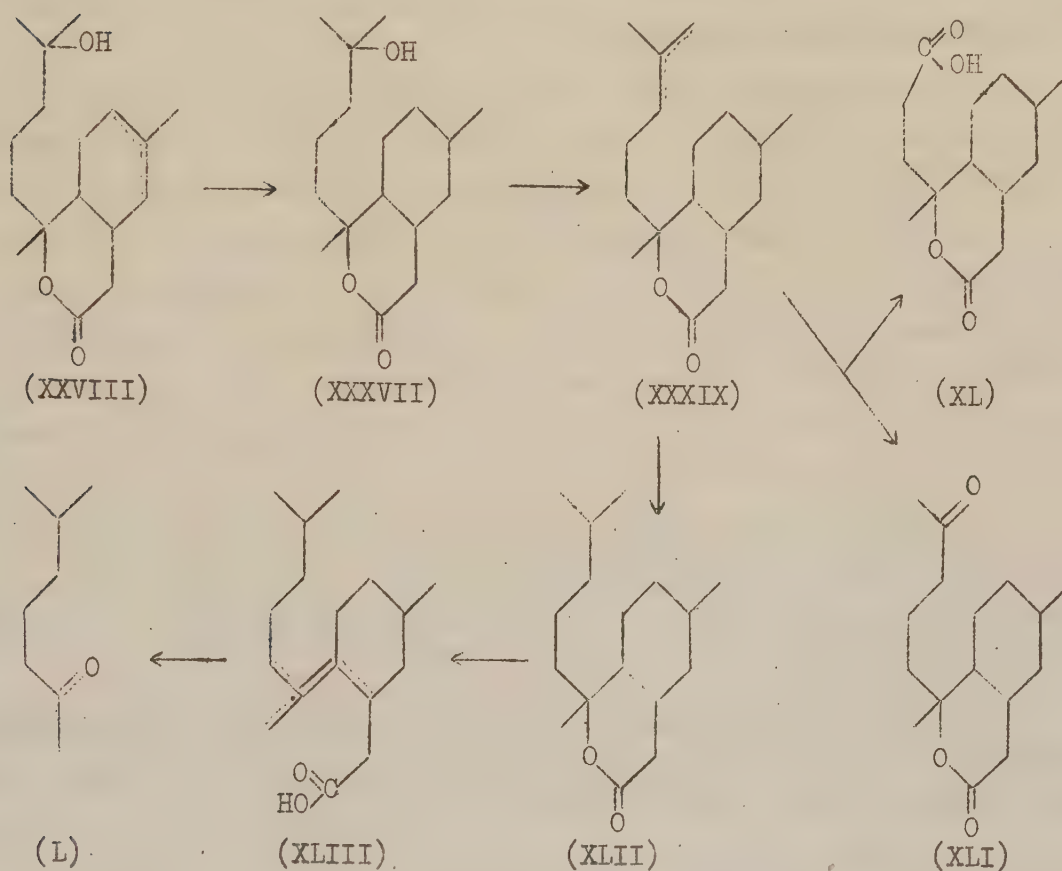


tri substituée, elle possède l'une des quatre formules ci-dessus. La formule C est exclue par l'examen du spectre ultraviolet des produits d'oxydation en milieu neutre, qui ne montre aucune bande entre 215 et 300 m μ , comme devrait le faire un β -céto-ester. La formule D est difficilement explicable au point de vue de la formation par cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle. La lactone F.116° possède donc l'une des deux formules A ou B.

La suite de réactions qui ont abouti à l'isolement de méthyl-heptanone (L) à partir de la lactone F.116° (XXVIII) est schématisée dans le tableau III:

TABLEAU III

Schéma des réactions de dégradation de la lactone F.116°.

Lactones huileuses.

L'étude des fractions lactoniques huileuses, qui peuvent représenter jusqu'à 70 % des produits obtenus par cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, montre qu'elles sont constituées par des mélanges plus ou moins complexes. Aucun produit pur n'a pu en être isolé par chromatographie ou par relactonisation fractionnée.

Nous avons pu cependant, dans certains cas, montrer le caractère monocyclique ou bicyclique des principaux composants du mélange, et même déterminer le squelette carboné des constituants essentiels de l'une des fractions.

D'après leur spectre ultraviolet, aucune des lactones présentes en quantité importante ne possède dans sa molécule de système conjugué.

Lactones huileuses, fraction A *.

La relactonisation fractionnée ne permet pas de la séparer de l'hydroxy-lactone F.116° (voir page 32), mais celle-ci, très peu soluble dans l'éther, peut être éliminée par précipitation par ce solvant et essorage.

La fraction A est hydrogénée en solution alcoolique en présence de nickel Raney et le produit d'hydrogénation est chromatographié sur silicate de magnésium. On sépare ainsi une petite quantité de produit cristallisé, F.136-138°, et deux fractions huileuses, l'une, AH₁, de formule C₁₇H₃₀O₂, et l'autre, AH₂, proche de la formule C₁₇H₃₀O₃ qui correspondrait à une lactone hydroxylée.

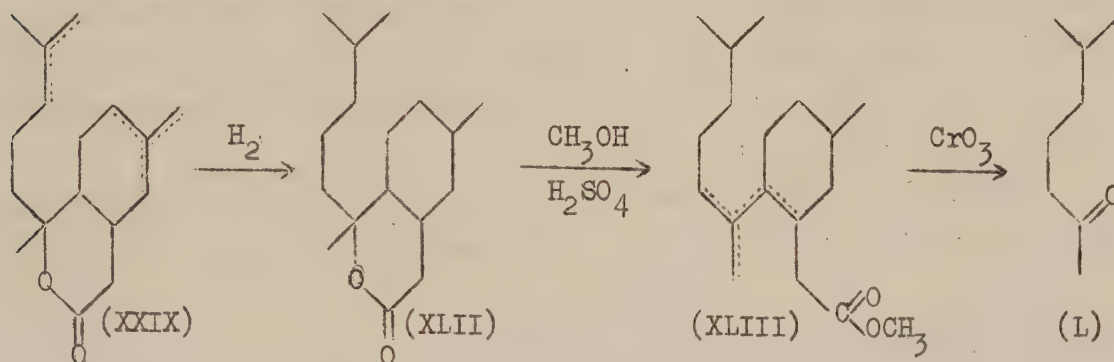
La fraction cristallisée, F.136-138°, n'a pas été étudiée en raison de la trop faible quantité isolée; l'étude de la fraction huileuse AH₂, dont l'analyse montre qu'il ne s'agit pas d'un produit pur, n'a pas non plus été entreprise.

La fraction huileuse AH₁ a, d'après l'analyse et la réfraction moléculaire, la formule C₁₇H₃₀O₂, qui correspond à la présence dans la molécule d'un seul cycle carboné en dehors du cycle lactonique. Le traitement de cette lactone par le méthanol sulfurique, suivi de l'oxydation chromique de l'ester insaturé obtenu, a fourni de la méthyl-6 heptanone-2 (L). Cette dernière a été identifiée par la préparation de sa semi-carbazone, F.156°, dont le mélange avec la semi-carbazone de la méthyl-6 heptanone-2 authentique ne subit pas d'abaissement du point de fusion.

La comparaison du spectre infrarouge de la lactone AH₁ avec celui de la lactone (XLII) obtenue à partir de la lactone F.116° (XXVIII) montre l'identité des deux produits. Cependant, dans le spectre de AH₁, le doublement de la bande due à la fonction lactone (bande à 5,84 μ de (XLII) et bande supplémentaire à 5,70 μ) indique la présence d'une petite quantité d'une autre lactone.

* Voir tableau II, page 47.

La fraction huileuse AH_1 est donc constituée essentiellement par la lactone (XLII), qui provient de l'hydrogénation de lactones insaturées correspondant à la formule (XXIX).



Lactones huileuses, fraction B.

La chromatographie sur silicate de magnésium de cette fraction a montré qu'il s'agit d'un mélange complexe.

La fraction principale, dont l'analyse correspond à la formule $C_{17}H_{26}O_2$, fixe une molécule d'hydrogène en présence de nickel Raney. Le produit d'hydrogénation, de formule $C_{17}H_{28}O_2$, ne fixe pas le brome, ne donne aucune coloration avec le tétranitrométhane et reste inchangé après action de l'acide chromique.

La fraction B est donc constituée essentiellement de lactones bicycliques (c'est-à-dire possédant deux cycles carbonés en dehors du cycle lactonique).

Il n'a pas été possible de confirmer ce résultat par la détermination de la réfraction moléculaire de la lactone, car la grande viscosité du produit n'a pas permis une mesure précise de la densité.

Lactone F.134°.

La formule que nous présentons pour cette lactone n'a pu jusqu'ici être établie avec certitude, étant donné la faible quantité disponible et les difficultés particulières rencontrées au cours de son étude. Tout

d'abord, son isolement à l'état pur est un travail si laborieux que nous avons dû, en général, effectuer les réactions sur un produit moins pur (F.125-130°), en vérifiant, dans certains cas, à l'échelle microchimique (quelques milligrammes) que les produits isolés se forment bien aussi à partir du produit très pur (F.132-134°). D'autre part, nous verrons que cette lactone donne lieu à des réactions inattendues, qui ne permettent pas de la rapprocher d'un produit connu.

Les résultats des analyses du produit F.125-130° et la détermination du poids moléculaire selon Rast, correspondent à la formule $C_{17}H_{26}O_2$.

Mise en évidence de la fonction lactone.

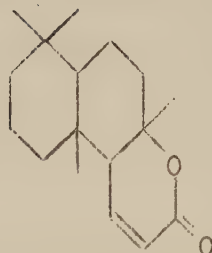
Le produit F.125-130° est neutre, saponifiable en un hydroxy-acide $C_{17}H_{28}O_3$. Ce dernier ne peut être isolé qu'à condition d'effectuer l'acidification de son sel de sodium à une température inférieure à +5°, et de neutraliser rapidement sa solution étherée, d'où il doit être isolé par évaporation de l'éther à froid, ou par addition d'éther de pétrole qui le précipite. Cet acide, après purification, fond à 128-130° (avec décomposition). Par chauffage, il se transforme en produit F.132-134°, dont le mélange avec le produit de départ (F.125-130°) fond à 125-134°. Ce dernier est transformé, par réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium, en un glycol, $C_{17}H_{30}O_2$, F.103°. Ces réactions mettent en évidence la présence d'une fonction lactone.

Le spectre infrarouge de la lactone F.134° présente, dans la région de vibration du $C=O$, une seule bande à 5,85 μ , ce qui exclut la possibilité d'une γ -lactone. En général, les δ -lactones présentent un maximum d'absorption vers 5,75 μ [147]. Cependant, l'ambréinolide (IV), δ -lactone saturée, montre dans son spectre I.R. une bande à 5,82 μ [20] et la δ -lactone saturée (XXVIII), une bande à 5,84 μ (voir page 54). Le spectre I.R. du déhydro-ambréinolide (IX) ("lactone F.222°", voir page 75) présente une bande à 5,86 μ : il s'agit dans ce cas d'une δ -lactone α,β -insaturée. Or, le spectre ultraviolet de la lactone F.134° (aucun maximum entre 215 et 320 $m\mu$; à 215 $m\mu$, $\epsilon = 1000$) exclut la présence d'une double liaison conjuguée avec le groupe $C=O$. Il s'agit donc vraisemblablement

d'une δ -lactone saturée.



(IV)



(IX)



(XXVIII)

Propriétés de l'hydroxy-acide F.130°.

L'hydroxy-acide F.128-130° est, à l'état sec et à froid, stable pendant plusieurs mois, mais sa solution étherée se relactonise rapidement. Traité par le diazométhane, cet hydroxy-acide fournit un hydroxy-ester, F.90°, après purification par recristallisation. Cet ester ne peut être ni distillé, ni conservé en solution. Il se transforme par simple chauffage en lactone F.132-134°.

La préparation de la lactone pure, F.132-134°, est donc possible par l'intermédiaire de l'hydroxy-acide F.128-130°, mais la purification de ce dernier se fait, par suite de son instabilité, avec un très mauvais rendement.

Mise en évidence d'une double liaison.

La lactone F.134° donne une très faible coloration avec le tétra-nitrométhane. Elle ne fixe pas l'hydrogène, dans l'acide acétique en présence de PtO_2 , même à 100° sous une pression de 160 kg. Mais elle réagit avec l'acide perbenzoïque pour donner une époxy-lactone, $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$, F.202°.

L'oxydation par l'acide chromique dans l'acide acétique la transforme en un mélange d'époxy-lactone, $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$, F.202° (70 %) et de cétolactone $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$, F.187° (25 %)(voir tableau IV, page 68). Le spectre ultraviolet de cette dernière montre un maximum à 248 m μ ($\epsilon = 14.000$):

il s'agit donc d'une cétone α,β -insaturée. D'après Woodward [149,150], une cétone α,β -insaturée présente, dans son spectre ultraviolet, un maximum à 235 ± 5 m μ lorsque la double liaison est trisubstituée et un maximum à 247 ± 5 m μ , lorsque la double liaison est tétrasubstituée, les valeurs de ces maxima étant augmentées de 5 m μ si la double liaison est exocyclique.

La possibilité d'une double liaison trisubstituée est exclue par l'examen du spectre I.R. de la lactone F.134°, qui ne présente aucune bande pouvant correspondre à une telle double liaison. La possibilité d'une double liaison disubstituée, qui pourrait être envisagée par suite de la présence d'une bande à 10,28 μ dans le spectre I.R. est à rejeter, car elle est en contradiction avec le spectre U.V. de la céto-lactone, F.187°.

Il est donc probable que la lactone F.134° possède une double liaison tétrasubstituée * et nous ne devons pas exclure la possibilité que cette double liaison soit exocyclique. Remarquons d'ailleurs que, puisque le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle, dont la cyclisation conduit à cette lactone, ne possède aucune double liaison tétrasubstituée, une telle double liaison, si elle apparaît dans le produit cyclique formé, est nécessairement, soit commune à deux cycles, soit exocyclique.

La lactone F.134°, qui est monoinsaturée et correspond à la formule $C_{17}H_{26}O_2$, doit posséder deux cycles carbonés en dehors du cycle lactonique.

Etude de la céto-lactone F.187°.

La céto-lactone F.187° est transformée par action de $LiAlH_4$ en un triol $C_{17}H_{30}O_3$, F.118°, dont le spectre U.V. présente un maximum à 214 m μ ($\epsilon = 400$). Ce maximum peut être dû à la présence, dans la molécule, d'une fonction alcool allylique [151] (provenant de la réduction de la fonction cétone α,β -insaturée). L'action de l'acide periodique sur ce triol ne révèle aucune fonction α -glycol. Cependant, étant donné que nous n'avons pu

* le comportement de cette double liaison montre une grande analogie avec celui de doubles liaisons "inertes" de certains triterpènes [152].

récupérer le produit initial, après l'oxydation periodique, qu'avec un rendement inférieur à 50 %, il convient de tenir compte qu'une cyclo-déshydratation entre deux hydroxyles aurait pu se produire et fausser le dosage.

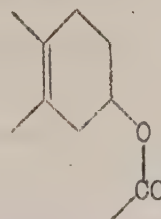
Le triol, F.118°, est transformé par distillation en présence d'acide β -naphtalène sulfonique en un oxyde interne huileux, $C_{17}H_{26}O$. Ce dernier donne une forte coloration avec le tétranitrométhane, mais son spectre U.V. ne montre aucun maximum entre 215 et 320 m μ (à 215 m μ , $\epsilon = 4.000$), ce qui prouve que l'un des carbones appartenant au système allylique a participé à la cyclisation.

Déshydratation de l'hydroxy-ester.

Lorsqu'on chauffe l'hydroxy-ester F.90° avec un excès d'isocyanate de phényle, on obtient, après saponification et purification, un acide $C_{17}H_{26}O_2$, F.133°. Le spectre U.V. de cet acide présente un maximum à 269 m μ ($\epsilon = 9.000$). Un tel spectre peut être, soit celui d'un acide possédant deux doubles liaisons conjuguées avec le carboxyle, soit celui d'un composé possédant deux doubles liaisons conjuguées dans un même cycle (voir page 45). La réduction de l'acide F.133° par $LiAlH_4$ fournit un alcool dont le spectre U.V. est semblable à celui de l'acide F.133°, ce qui exclut l'hypothèse d'un système de doubles liaisons conjuguées avec le carboxyle.

Si on chauffe l'acide F.133° en présence d'acide formique, on obtient de nouveau la lactone F.134°, mais il semble que celle-ci soit accompagnée d'impuretés difficiles à éliminer.

Puisque l'acide F.133° possède deux doubles liaisons dans un cycle et que la lactone F.134° peut être préparée à nouveau à partir de cet acide, l'oxygène de la liaison éther de cette lactone est rattaché au cycle qui porte la double liaison (LI). D'autre part, en vertu de la règle de Bredt [153], les deux cycles de l'acide F.133°, donc de la lactone F.134°, ne peuvent avoir que deux atomes de carbone communs (étant



(LI)

donné que l'un de ces cycles renferme deux doubles liaisons dans l'acide F.133°).

Obtention d'un hydrocarbure aromatique.

Traitée par l'acide sulfurique à 5 % dans l'éthanol à l'ébullition, la lactone F.134° fournit l'acide $C_{17}H_{26}O_2$, F.133°, déjà mentionné, mais celui-ci est accompagné d'un hydrocarbure aromatique (d'après son spectre ultraviolet: maximum à 220 mμ ($\epsilon = 11.000$) et à 255 mμ ($\epsilon = 600$), et d'après son spectre I.R. que nous discuterons plus loin).

Les analyses de cet hydrocarbure ne permettent pas de distinguer entre les deux formules $C_{16}H_{24}$ et $C_{15}H_{22}$, dont les différences de teneur en carbone et hydrogène (0,22 et 0,09) sont inférieures à la limite d'erreur des dosages.

On serait évidemment tenté d'expliquer la formation d'un hydrocarbure à partir d'un acide insaturé par le phénomène de la décarboxylation thermique des acides β,γ -insaturés [154]: on obtiendrait ainsi, dans le cas de l'acide F.133°, un hydrocarbure diénique $C_{16}H_{26}$ dont l'aromatization par action de l'acide sulfurique pourrait être rapprochée de cas déjà mentionnés dans la littérature [155]. Cependant, l'acide F.133° est retrouvé inchangé lorsqu'on le distille à 250° sous 14 mm, après l'avoir maintenu pendant 15 minutes à 200°. Il est donc probable que l'acide F.133° n'est pas β,γ -insaturé.

Si l'on traite l'acide F.133° par l'éthanol contenant 5 % d'acide sulfurique, on obtient l'ester éthylique, huileux (saponifiable en redonnant l'acide F.133°, et ayant un spectre U.V. semblable à celui de l'acide), mais l'hydrocarbure aromatique ci-dessus n'apparaît pas. Il est possible que l'élimination de l'hydroxyle, en milieu acide, au cours de la trans-estérification de la lactone F.134°, joue un rôle dans la formation de cet hydrocarbure aromatique.

Le traitement de l'acide F.133° par l'acide acétique additionné de 5 % d'acide sulfurique, conduit au même hydrocarbure aromatique, accompagné d'un acide contenant du soufre qui est vraisemblablement le dérivé sulfoné de l'hydrocarbure.

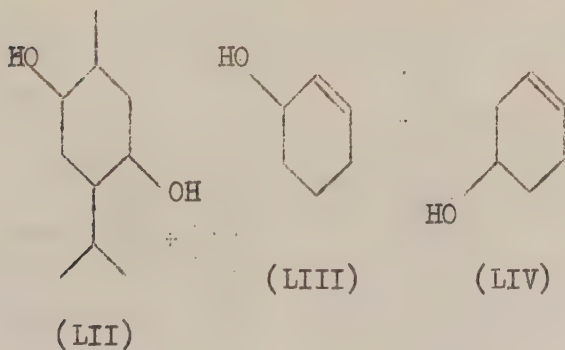
Un hydrocarbure aromatique, apparemment identique à celui qui vient d'être décrit, a été obtenu par déshydrogénation de l'acide F.133°, par le sélénium, à 320°. Mais la trop petite quantité de produit disponible n'a pas permis un bon fractionnement du mélange réactionnel, et aucun picrate de l'hydrocarbure naphthalénique attendu n'a pu être préparé à l'état pur.

Discussion des résultats obtenus.

On sait que, sous l'action de l'acide sulfurique dilué, les cyclohexanediols-1,3 et -1,4 se déshydratent en cyclohexadiènes [156,157] et que le p-menthanediol-2,5 (LII) est transformé en p-menthadiène par action de KHSO_4 [158].

Puisque, dans la lactone F.134°, l'oxygène de la fonction éther est rattaché au cycle insaturé (LI), le triol, F.118° (provenant de la réduction de la céto-lactone par LiAlH_4) est un cyclohexénol (LIII) ou (LIV) substitué. L'une des fonctions alcool, non située sur ce cycle,

est primaire puisqu'elle provient de la réduction du carboxyle. La troisième fonction alcool, qui provient de la réduction de la fonction céto, est secondaire et allylique par rapport à la double liaison. L'examen des propriétés de quelques cyclohexanediols rend peu probable que

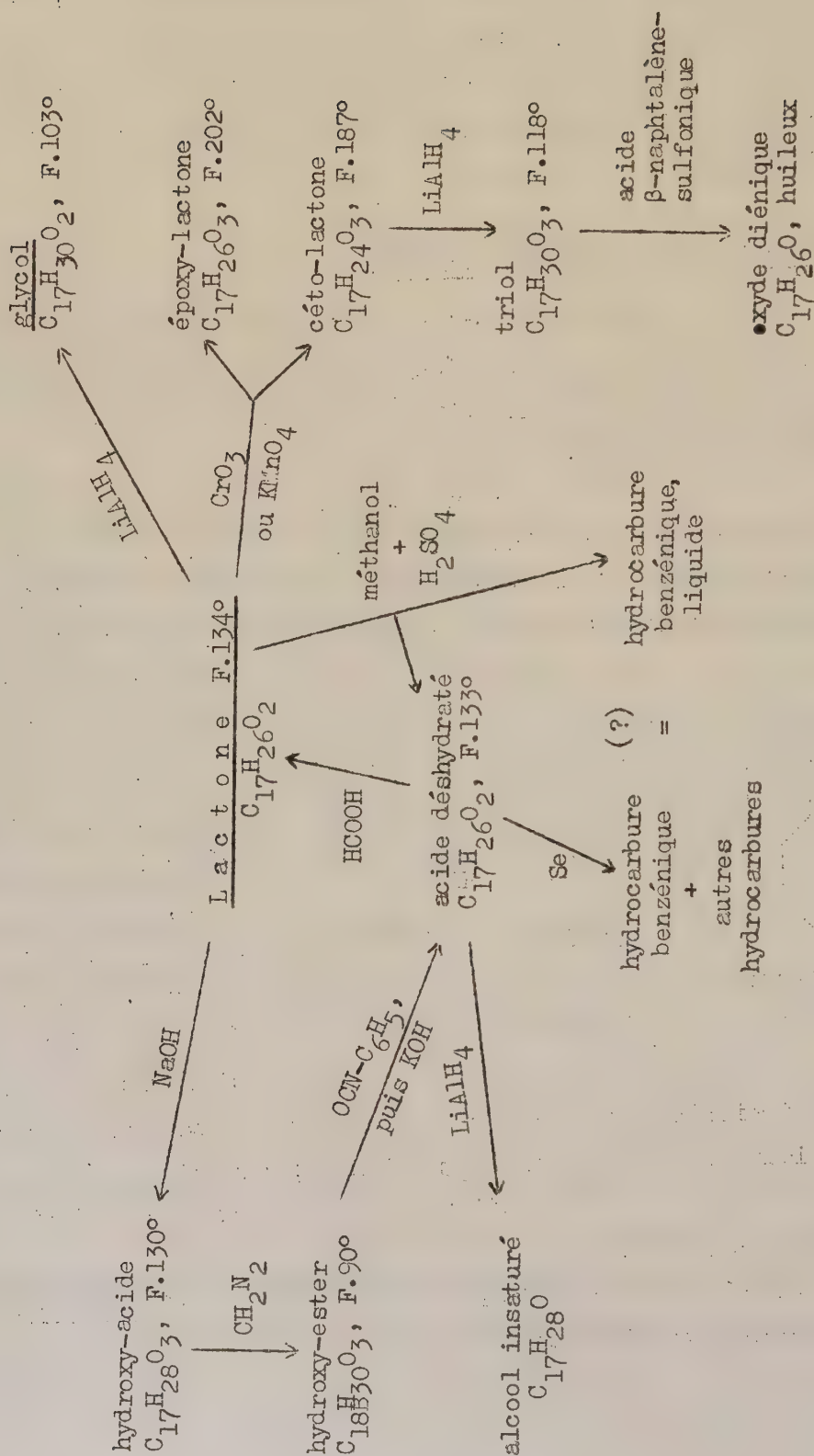


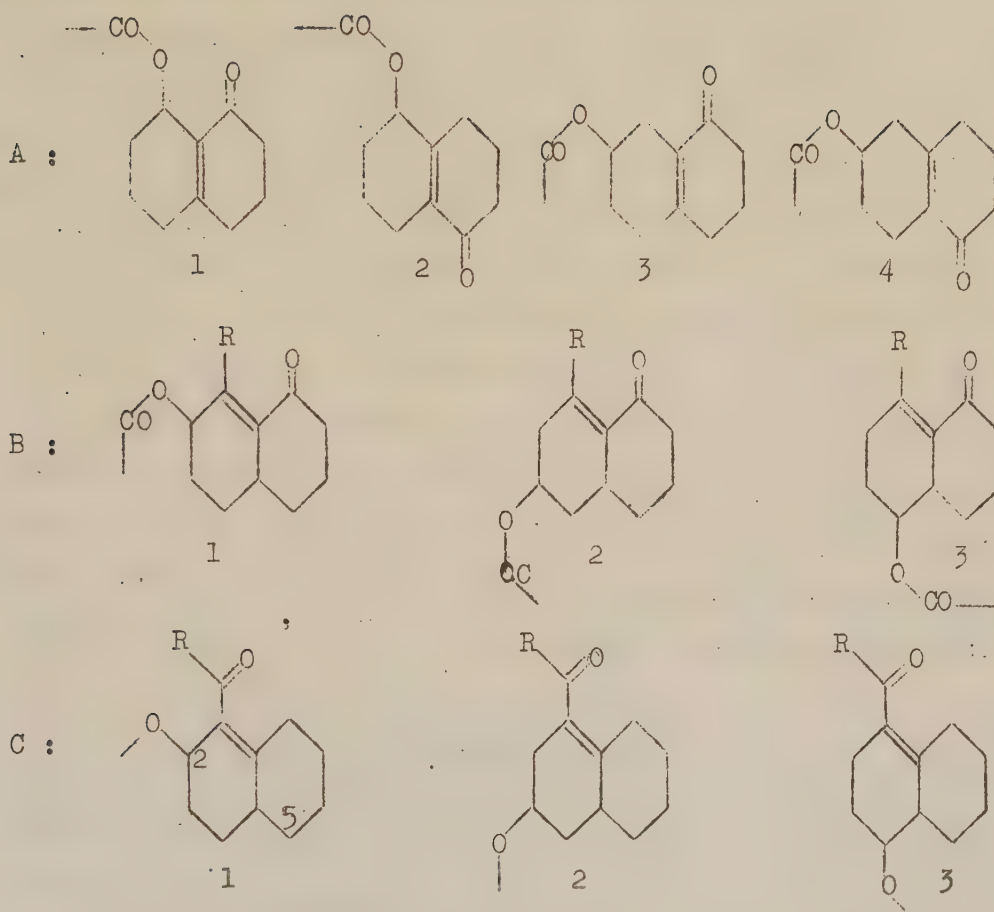
cette troisième fonction alcool puisse se trouver sur le cycle hydroxycyclohexénique que nous venons de mentionner, car s'il en était ainsi, il est probable que la déshydratation du triol en oxyde conduirait à un système diénique conjugué.

Ces résultats conduisent à attribuer à la céto-lactone F.187° l'une des formules partielles:

TABLEAU IV

Schéma des réactions de dégradation effectuées sur la lactone F.134°.

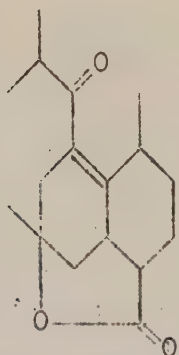




Lors de la déshydratation des triols correspondant à ces céto-lactones, la fonction alcool primaire devra réagir avec l'un des atomes de carbone de la double liaison, rendu actif par l'existence du système allylique, puisque le diène formé ne présente pas de conjugaison d'après son spectre U.V. La fonction alcool primaire devra donc être en δ par rapport à l'autre hydroxyle provenant de la réduction de la fonction lactone, et en γ ou δ par rapport au carbone sur lequel elle doit réagir pour former un oxyde (les oxydes γ ou δ étant les seuls qui devraient se former dans ces conditions).

La chaîne principale du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle contient 14 atomes de carbone. Les formules du type C en déterminent 12. Si on suppose que, dans ces formules, le reste R renferme le carboxyle, on voit que la formule C-3 ne peut pas être celle d'une δ -lactone, et que les

formules C-1 et C-2 correspondraient à des δ -lactones α - et β -cétoniques, ce qui est en contradiction avec les propriétés de la lactone F.187°. Si, au contraire, on suppose que R ne renferme pas le carboxyle, on doit alors admettre qu'il contient le groupement diméthyl géminé du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle de départ, ce qui met en oeuvre 13 des 14 atomes de carbone de la chaîne principale du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle. Dans ces conditions, le carboxyle serait juxtanucléaire, ce qui est peu probable étant donné la facile estérification de l'acide F.133° (par l'éthanol sulfurique) et la facile saponification de l'ester formé. De plus, ce carboxyle devrait être, soit en 2, soit en 5 par rapport à la chaîne qui porte le reste R, puisque la lactone doit contenir la chaîne du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle. Aucune des trois formules ne peut conduire à une δ -lactone, dans le cas d'un carboxyle situé en 2. Un carboxyle en 5 ne conduirait éventuellement à une δ -lactone (LV) qu'à partir de C-2; à partir du triol correspondant, on peut imaginer plusieurs

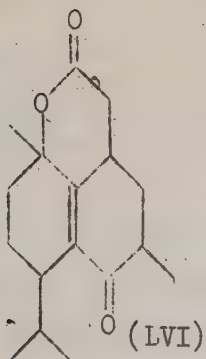


(LV)

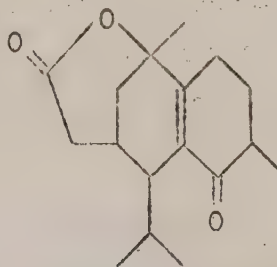
oxydes ne comportant aucun système de diènes conjugués. La formule (LV) est la seule à retenir parmi celles qui peuvent être déduites des formules C.

A partir des formules A, on peut écrire pour la céto-lactone les formules suivantes:

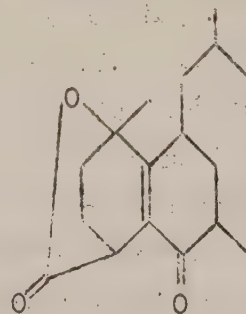
- à partir de A-1: aucune formule possible.
- à partir de A-2: les formules (LVI), (LVII) et (LVIII):



(LVI)



(LVII)



(LVIII)

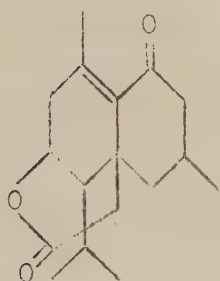
- à partir de A-3 et de A-4: aucune formule possible.

A partir des formules B:

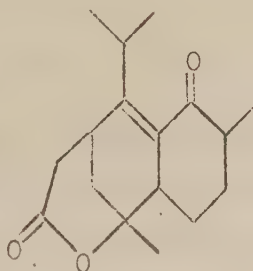
- à partir de B-1: aucune formule possible.

- à partir de B-2: la formule (LIX).

- à partir de B-3: les formules (LX) et (LXI).



(LIX)



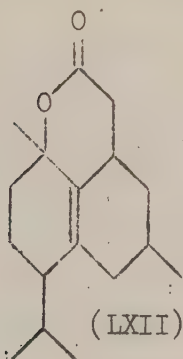
(LX)



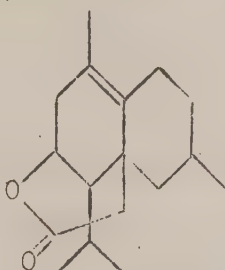
(LXI)

Si on élimine des formules ci-dessus, toutes celles qui sont très improbables du point de vue de la formation à partir du β -hydroxy-farné-sylacétate d'éthyle, on ne retiendra que les formules (LVI), (LIX) et (LXI), auxquelles correspondent les lactones (LXII), (LXIII) et (LXIV).

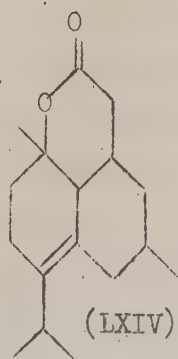
Nous n'avons pu ni établir ni rejeter indubitablement l'une de ces trois formules. Nous examinons chacune d'elles en rapport avec nos résultats expérimentaux.



(LXII)



(LXIII)



(LXIV)

Dans les formules (LXII) et (LXIV), l'hydroxyle (de l'hydroxy-acide correspondant) est tertiaire, tandis qu'il est secondaire dans la formule (LXIII). Nous avons donc cherché à déterminer la nature de cet hydroxyle

dans la lactone F.134°.

Nous avons vu que l'hydroxy-ester F.90° (voir page 65) est déshydraté lorsqu'on le chauffe à l'ébullition avec de l'isocyanate de phényle. Cependant, lorsque la température d'ébullition est abaissée par emploi d'isocyanate de phényle dilué d'un volume égal de cyclohexane, le produit est récupéré inchangé. Le fait que l'on n'obtienne pas d'uréthane serait défavorable à l'hypothèse d'un hydroxyle secondaire. Cependant, un hydroxyle stériquement encombré pourrait expliquer ce manque de réactivité.

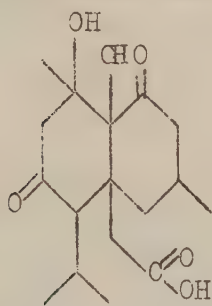
Nous avons tenté de transformer en fonction cétone la fonction hydroxyle de l'hydroxy-acide F.130°, tout d'abord par emploi d'acide chromique en solution dans la pyridine, puis par le permanganate de potassium en milieu alcalin.

L'oxydation par l'acide chromique dans la pyridine, considérée jusqu'ici comme une méthode spécifique d'oxydation des hydroxyles primaires ou secondaires [159], nous a fourni, à côté de l'hydroxy-acide inchangé (60 %), un mélange d'époxy-lactone, F.202°, et de céto-lactone, F.187°. Ce réactif s'est donc comporté, dans ce cas, d'une manière inhabituelle.

L'oxydation de l'acide F.130° par KMnO_4 en milieu alcalin a fourni également un mélange (30 %) d'époxy-lactone, F.202°, et de céto-lactone, F.187°, à côté d'un acide amorphe (70 %) peu soluble dans les solvants non hydroxylés, ce qui a rendu sa purification difficile. Cet acide ne s'est pas lactonisé, même après chauffage pendant 5 minutes à 70°. Le titrage de cet acide indique un poids moléculaire de 330 (un acide $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_6$ aurait un P.M. de 326). Les résultats de l'analyse de son ester méthylique (préparé par action du diazométhane) correspondent approximativement à la formule $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6$, qui semble la plus probable. La formation d'un acide $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_6$ à partir d'acide $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$ s'expliquerait de la manière suivante: il y aurait d'abord formation d'une cétone α,β -insaturée, puis fixation de deux hydroxyles sur la double liaison, tandis que l'hydroxyle de l'hydroxy-acide de départ serait oxydé en cétone. L'acide obtenu serait donc un acide dicétonique dihydroxylé. Un acide

monocétonique trihydroxylé (l'hydroxyle de l'acide de départ étant resté inchangé) paraît moins probable, tout d'abord parce que la composition centésimale de $C_{18}H_{30}O_6$ (ester méthylique) s'écarte davantage des résultats de l'analyse et ensuite parce que, si l'hydroxyle subsiste en δ du carboxyle comme dans l'hydroxy-acide F.130° de départ, on pourrait s'attendre à ce que le nouvel acide soit lactonisable.

On voit que seule la lactone (LXIII), qui donnerait naissance par saponification à un hydroxy-acide possédant un hydroxyle secondaire, pourrait expliquer la formation par oxydation d'un acide dicétonique dihydroxylé qui aurait la formule (LXV). Le fait que cet acide ne se lac-



(LXV)

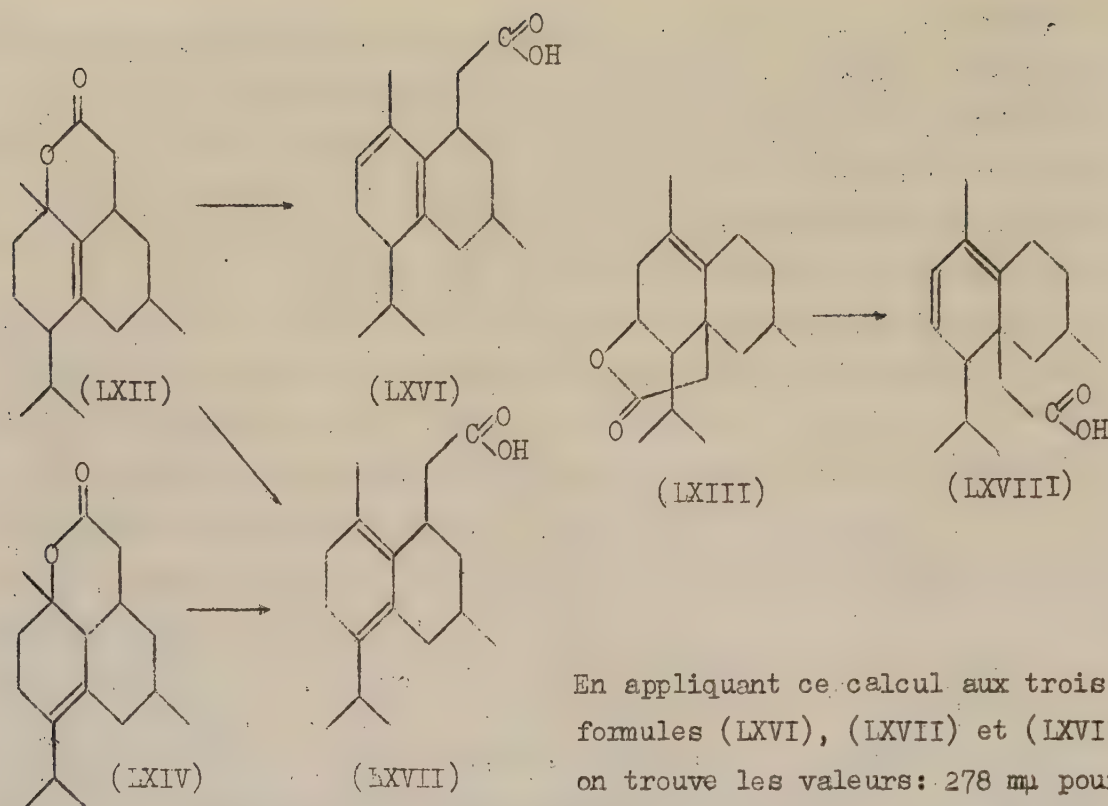
tonise pas, alors que les deux hydroxyles présents sont situés en γ et δ par rapport au carboxyle, pourrait s'expliquer par une configuration stérique défavorable. En effet, ces deux hydroxyles, qui sont en cis l'un par rapport à l'autre puisqu'ils proviennent de l'oxydation permanganique d'une double liaison, peuvent être en trans par rapport à la chaîne qui porte le carboxyle, ce qui rendrait la lactonisation im-

possible. L'acide $C_{17}H_{26}O_6$ réagit avec la dinitro-phénylhydrazine, mais aucun dérivé cristallisé n'a pu être obtenu. L'impossibilité de mettre en évidence, de cette manière, l'existence de deux fonctions cétones, ne permet pas d'éliminer les formules (LXII) et (LXIV).

Pour l'acide insaturé F.133°, on peut écrire les formules suivantes à partir des trois formules envisagées pour la lactone F.134°: acides (LXVI) et (LXVII) à partir de la lactone (LXII), acide (LXVIII) à partir de la lactone (LXIII) et acide (LXVII) à partir de la lactone (LXIV) (voir page suivante).

D'après Fieser [116], on peut calculer le maximum d'absorption de composés cyclohexadiéniques d'après la formule suivante:

$$\lambda_{\max} = 253 \text{ m}\mu + 5 \text{ m}\mu \times \text{nombre de substituants sur le chromophore} \\ + 5 \text{ m}\mu \times \text{nombre de doubles liaisons exocycliques}.$$

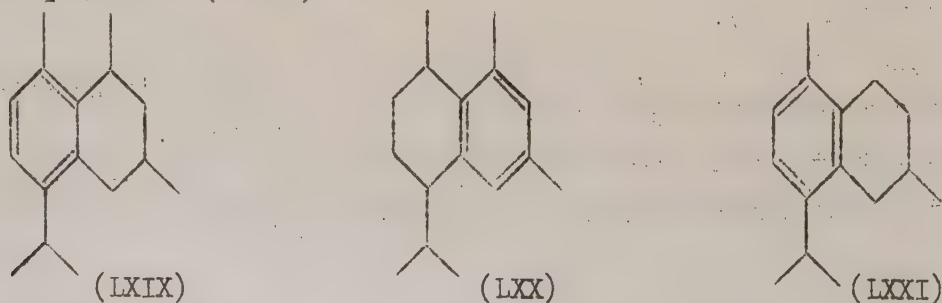


En appliquant ce calcul aux trois formules (LXVI), (LXVII) et (LXVIII), on trouve les valeurs: 278 m μ pour (LXVI) et (LXVIII), et 293 m μ pour (LXVII).

Mais il n'est pas certain qu'il soit possible d'étendre aux séries sesqui- ou di-terpéniques la formule de calcul établie pour les stérols: en effet, le maximum d'absorption de l'acide lévopimarique [160], qui est à 272 m μ , serait d'après ce calcul à 278 m μ , tandis que celui du zingibérène [104] qui est à 260 m μ , serait à 268 m μ .

L'acide F.133° présente un maximum d'absorption à 269 m μ , ce qui rend la formule (LXVII) moins probable que les deux autres.

L'hydrocarbure aromatique préparé à partir de la lactone F.134° serait représenté par (LXIX) ou (LXX) à partir de (LXVI) et (LXVII), et (LXXI) à partir de (LXVIII):



L'hydrocarbure (LXXI) (diméthyl-1,6 isopropyl-4 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène) a déjà été préparé par Šorm, Veres et Herout [162] qui ont bien voulu nous communiquer une copie de son spectre I.R. afin de le comparer à celui de notre hydrocarbure. Malheureusement, les deux spectres n'ont pas été mesurés dans les mêmes conditions, ce qui rend leur comparaison difficile. Le spectre de notre hydrocarbure présente deux bandes (850 cm^{-1} et 760 cm^{-1}) qui n'existent pas dans le spectre de Šorm, Veres et Herout, mais on retrouve toutes les autres bandes à des positions identiques, malgré des différences parfois assez grandes en ce qui concerne l'intensité. On serait donc tenté de conclure que les deux hydrocarbures ne sont pas identiques. Cependant, le nôtre ayant été obtenu en faible quantité, les difficultés de purification ne permettent pas d'exclure la présence d'une impureté pouvant expliquer l'apparition de bandes supplémentaires dans le spectre infrarouge.

En conclusion, l'une des formules (LXII) ou (LXIII) pourrait représenter la lactone F.134°. La construction de modèles rend possibles ces formules. L'étude de la structure de la lactone F.134° n'a pu être poursuivie faute de matière première.

Lactone F.222°.

Les résultats des analyses élémentaires et la détermination du poids moléculaire selon Rast, sont en accord avec la formule $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$.

Ce produit présente un indice d'acidité nul et est saponifiable à chaud par la potasse hydroalcoolique. Par acidification de la solution alcaline, on retrouve le composé de départ, F.222°. Ce comportement met en évidence la fonction lactone.

La lactone F.222° ne fixe pas le brome, ne donne aucune coloration avec le tétranitrométhane et est retrouvée inchangée après action de l'acide perbenzoïque. Mais son spectre d'absorption ultraviolet indique qu'elle possède une double liaison conjuguée avec le carboxyle; la position du maximum d'absorption n'a pas pu être déterminée avec l'appareil

dont nous disposions, mais à 216 μ l'intensité de l'absorption atteint 8.900. Cette double liaison est également décelée par l'examen du spectre infrarouge.

La présence, dans la région de vibrations du C=O, d'une seule bande à 5,86 μ , montre qu'il s'agit d'une δ -lactone α,β -insaturée: une δ -lactone saturée présente en effet une bande vers 5,75 μ [147]; or, on sait que la conjugaison avec une double liaison déplace la bande C=O vers les plus grandes longueurs d'onde [163,164].

Cependant, la lactone F.222° a été récupérée inchangée après deux essais d'hydrogénation catalytique: l'un en présence de PtO_2 dans l'acide acétique à 50° sous une pression d'hydrogène de 60 kg, et l'autre en présence de nickel Raney dans l'alcool à 50°, sous une pression d'hydrogène de 50 kg.

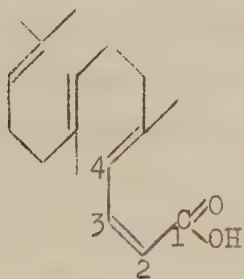
De plus, l'action d'une solution d'acide chromique à 10 % dans l'acide acétique, à 37° pendant 48 heures, a laissé cette lactone inchangée.

Mais, l'ozonisation a permis de la dégrader en un hydroxy-acide, $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$, qui est resté huileux, ainsi que son ester méthylique préparé par action du diazométhane. Cet ester est insaponifiable par la potasse alcoolique normale à l'ébullition.

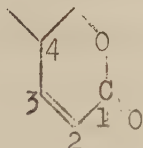
L'obtention de cet acide $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ à partir d'une lactone $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$, montre que la double liaison est disubstituée, comme le laissait prévoir le spectre ultraviolet: il est connu en effet que le maximum d'absorption ultraviolet d'une double liaison disubstituée conjuguée avec un carboxyle, est situé en dessous de 210 μ [165]. D'autre part, le fait que cet acide $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ donne un ester non saponifiable dans les conditions mentionnées prouve que le carbone situé en α du carboxyle de cet acide est substitué, ce qui permet d'écrire, pour la lactone F.222°, la formule partielle (LXXII).

Puisque la chaîne carbonée de l'acide farnésylidène-acétique (XVII) (ou de l'isomère qui en diffère par la position des doubles liaisons) dont dérive la lactone F.222° ne porte pas de substituant sur le carbone 4, on peut conclure que ce carbone a participé à la cyclisation qui a

donné naissance à cette lactone, pour laquelle nous pouvons alors écrire la formule partielle (LXXIII).



(XVII)



(LXXII)

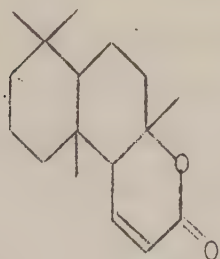


(LXXIII)

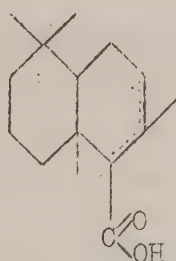
A partir de ces résultats, il est permis de faire l'hypothèse que la lactone F.222° est le déhydro-ambréinolide (IX).

Le fait que l'acide $C_{15}H_{26}O_3$, obtenu par ozonisation de la lactone F.222°, conduit à un ester insaponifiable à chaud par la potasse alcoolique normale est en accord avec cette hypothèse. On sait en effet que les esters des acides bicyclofarnésiques (LXXIV)[77], ainsi que celui de l'hydroxy-acide $C_{15}H_{26}O_3$ (LXXV) provenant de la dégradation de l'ambréine (I)[161] présentent la même résistance à la saponification.

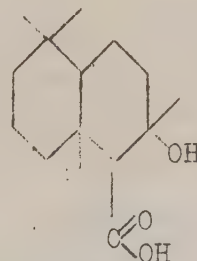
L'acide $C_{15}H_{26}O_3$ (racémique) obtenu par ozonisation de la lactone F.222° pourrait donc être représenté par la même formule que l'acide (LXXV) (optiquement actif).



(IX)



(LXXIV)



(LXXV)

Ces hypothèses ont été confirmées par l'hydrogénation catalytique de la lactone F.222°. Les essais d'hydrogénation sous des conditions

"ordinaires" ayant échoué, comme nous l'avons déjà mentionné, nous avons soumis la lactone, en solution acétique et en présence de PtO_2 , à l'action de l'hydrogène sous une pression de 170 kg et à 120° . L'ambréinolide racémique, F.140-143°, a été isolé du mélange réactionnel. Mais le produit principal de l'hydrogénation était non pas l'ambréinolide racémique, qui ne s'est formé qu'avec un rendement de 20 % environ, mais l'oxyde $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}$, F.84-85°, racémique de l'oxyde F.82-84° obtenu à partir de l'ambréinolide [20]. L'identité des lactones et des oxydes a été établie par les épreuves du point de fusion de mélange.

La lactone F.222° est donc bien le déhydro-ambréinolide (IX).

Il faut remarquer que le spectre infrarouge de cette lactone présente, à côté de la bande $12,83 \mu$ correspondant à une double liaison disubstituée cis, un doublet à $11,98 \mu$ et $12,16 \mu$ ainsi qu'une bande à $10,28 \mu$, respectivement attribuables à une double liaison trisubstituée et à une double liaison disubstituée trans. Or, la lactone F.222° ne renferme qu'une seule double liaison, qui est disubstituée d'après l'examen du spectre ultraviolet et les résultats de l'ozonisation, et qui ne peut être que cis, puisqu'elle est située dans le cycle lactonique.

Hydroxy-acide F.185°.

L'analyse de ce produit fournit des résultats en bon accord avec la formule $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$; le dosage selon Zerevitinov indique la présence de deux hydrogènes mobiles; le titrage détermine un poids d'équivalence de 288 (calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 280). Il s'agit d'un acide hydroxylé.

Le spectre ultraviolet de cet acide ne présente aucun maximum entre 215 et 300 $\text{m}\mu$; une très faible coloration jaune est obtenue avec le tétranitrométhane.

Cet hydroxy-acide peut être sublimé sans décomposition, à 170° sous 0,1 mm. Mais, par chauffage avec l'acide acétique, il se transforme en une lactone huileuse, $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$, qui, par saponification, redonne l'acide de départ.

L'hydroxy-acide F.185°, en solution alcoolique, ne fixe pas l'hydro-

gène en présence de nickel Raney, à température ordinaire et à la pression atmosphérique. Il est peu vraisemblable qu'un composé monocyclique puisse posséder deux doubles liaisons difficilement hydrogénables.

L'oxydation chromique en milieu acétique a conduit à des produits plus solubles dans l'eau que dans les solvants organiques, ce qui rend peu probable une formule tricyclique saturée.

L'hydroxy-acide F.185° est donc probablement bicyclique.

En raison de la trop faible quantité de produit isolé, l'étude de cet hydroxy-acide n'a pu être poursuivie.

Acides non lactonisables.

Des essais de fractionnement des acides non lactonisables, effectués par chromatographie ou par distillation de leurs esters méthyliques, ont montré la complexité de ces mélanges. La distillation des esters méthyliques permet d'éliminer environ 50 % de résines indistillables.

Par chromatographie sur alumine, nous avons pu séparer ces esters en deux groupes: esters $C_{18}H_{28}O_2$ et esters $C_{18}H_{30}O_3$ (ces derniers sont hydroxylés). Mais, à l'intérieur de ces groupes, il ne nous a pas été possible d'obtenir en quantité suffisante un constituant assez pur pour entreprendre l'étude de sa constitution.

Essais sur la fraction totale d'acides non lactonisables.

Le spectre ultraviolet présente un maximum de faible intensité vers 280 mμ (ϵ varie selon les préparations, de 200 à 1500); nous reviendrons plus loin sur ce point.

Si on chauffe cette fraction pendant 5 minutes à 200°, à la pression atmosphérique, on n'observe pas de décarboxylation, ce qui rend peu probable la présence dans le mélange d'un acide β,γ -insaturé.

Traité à froid par l'acide bromhydrique dans l'acide acétique, la fraction acide non lactonisable s'est transformée avec un rendement de

65 % en une fraction neutre, qui est vraisemblablement une bromolactone. Mais cette dernière, assez instable, n'a pas été purifiée. La formation d'une bromolactone, mettant en jeu une double liaison "inerte", a été souvent observée en série triterpénique [166,167]. Une telle réaction fixe en β - γ , γ - δ ou δ - ϵ la position de la double liaison par rapport au carboxyle. Nous avons vu que la position β - γ est rendue improbable par la stabilité du carboxyle lorsqu'on chauffe l'acide.

Esters $C_{18}H_{28}O_2$.

Plusieurs fractions correspondant à cette formule ont été isolées par chromatographie; pour toutes ces fractions, la réfraction moléculaire est proche de la valeur théorique calculée pour un ester diénique (donc bicyclique), mais les indices de réfraction et les densités des différentes fractions varient sensiblement (voir partie expérimentale), ce qui montre la présence de plusieurs esters bicycliques isomères.

Fractions éluées par l'éther de pétrole: L'hydrogénation catalytique de l'une de ces fractions, en présence de PtO_2 à 100° , sous une pression de 120 kg d'hydrogène, a montré qu'elle contenait un ester diénique dont l'une des doubles liaisons n'est pas hydrogénable sous les conditions mentionnées: les analyses du produit de départ et du produit hydrogéné mettent en évidence la fixation d'une molécule d'hydrogène, et on retrouve dans le spectre ultraviolet du produit hydrogéné la bande à 206 m μ ($\epsilon = 4000$) présente dans le spectre du produit de départ. Cette bande est attribuable à une double liaison tétrasubstituée.

L'oxydation chromique de ce produit d'hydrogénation conduit à un mélange d'une cétone α,β -insaturée (λ_{max} 242 m μ , $\epsilon = 7000$) et d'un produit plus riche en oxygène. Aucun produit cristallisé n'a pu être obtenu.

La fraction étudiée contient donc un acide bicyclique diénique dont l'une des doubles liaisons est "inerte".

Il n'a pas été possible, faute d'une quantité suffisante de produit, d'effectuer l'oxydation chromique de la même fraction avant l'hydrogénation. L'oxydation d'une fraction voisine n'a conduit à aucune cétone α,β -

insaturée (d'après le spectre U.V.).

Fractions éluées par le benzène: Le benzène élue de la colonne d'alumine, en même temps que des esters $C_{18}H_{28}O_2$, des produits plus ou moins résinifiés, qui peuvent être éliminés par distillation.

Le spectre U.V. des fractions éluées par le benzène montre un maximum d'absorption à 282 mμ; mais il n'a pas été possible d'isoler à l'état pur le produit responsable de cette absorption; les spectres U.V. (voir figure 10, page 131) montrent qu'il s'agit de mélanges et la plus forte intensité observée à 282 mμ est de 11.000.

Par chauffage prolongé avec de l'acide formique (2 heures à l'ébullition), ce produit subit une polymérisation et se transforme en une masse brune vitreuse dont le spectre U.V. ne montre plus de maximum entre 215 et 300 mμ. Etant donné que ce produit est isolé après une cyclisation par l'acide formique, cette tendance à la polymérisation dans de telles conditions peut expliquer les variations d'intensité de la bande à 282 mμ que présente le spectre ultraviolet de diverses préparations.

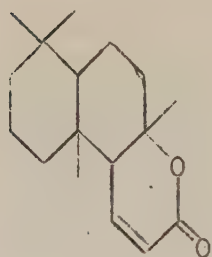
Esters $C_{18}H_{30}O_2$

Avec les esters hydroxylés sont éluées (par l'éther) des quantités importantes de résines, qui rendent difficile l'obtention de produits purs.

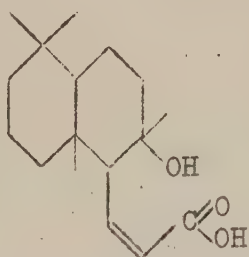
L'une de ces fractions est constituée essentiellement par un ester α,β -insaturé, d'après son spectre U.V.: aucun maximum n'est visible entre 215 et 300 mμ, mais l'intensité d'absorption à 215 mμ ($\epsilon = 8000$) indique la présence d'un maximum peu au-dessous de 215 mμ. Une telle bande d'absorption correspondrait à un ester α,β -insaturé possédant une double liaison disubstituée [165]. Cette fraction, distillée dans un tube à boules en présence d'une trace d'acide β -naphtalène-sulfonique, fournit un ester dont le spectre ultraviolet montre un maximum à 282 mμ ($\epsilon = 9000$) pouvant être attribué à un ester α,β - et γ,δ -insaturé. Ceci rend probable la position de l'hydroxyle en δ dans le produit hydroxylé de départ.

Dans l'acide hydroxylé, la configuration trans par rapport à la double liaison en α, β du carboxyle pourrait expliquer l'impossibilité de la formation d'une δ -lactone.

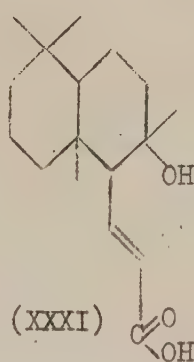
Etant donné que la cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle fournit le déhydro-ambréinolide α, β -insaturé (IX), qui dérive de l'hydroxy-acide (LXXVI) de configuration cis, on peut s'attendre à trouver dans le mélange réactionnel l'acide isomère de configuration trans (XXXI). La déshydratation de ce dernier en acide (LXXVII) expliquerait l'apparition d'un maximum à 282 m μ dans le spectre ultraviolet du produit de déshydratation *.



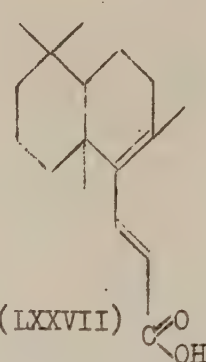
(IX)



(LXXVI)



(XXXI)



(LXXVII)

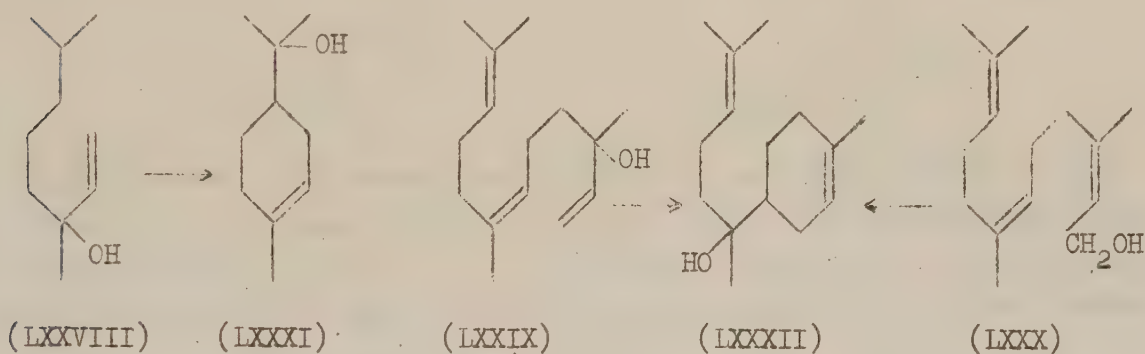
Aucun produit cristallisé n'a pu être obtenu par saponification de l'ester hydroxylé ou de son produit de déshydratation.

F - Conclusions.

En se basant sur les données de la littérature (voir chapitre I), on peut expliquer la formation des produits de cyclisation dont nous avons pu établir la structure.

* Pour la position du maximum d'absorption d'un tel acide, voir page 44.

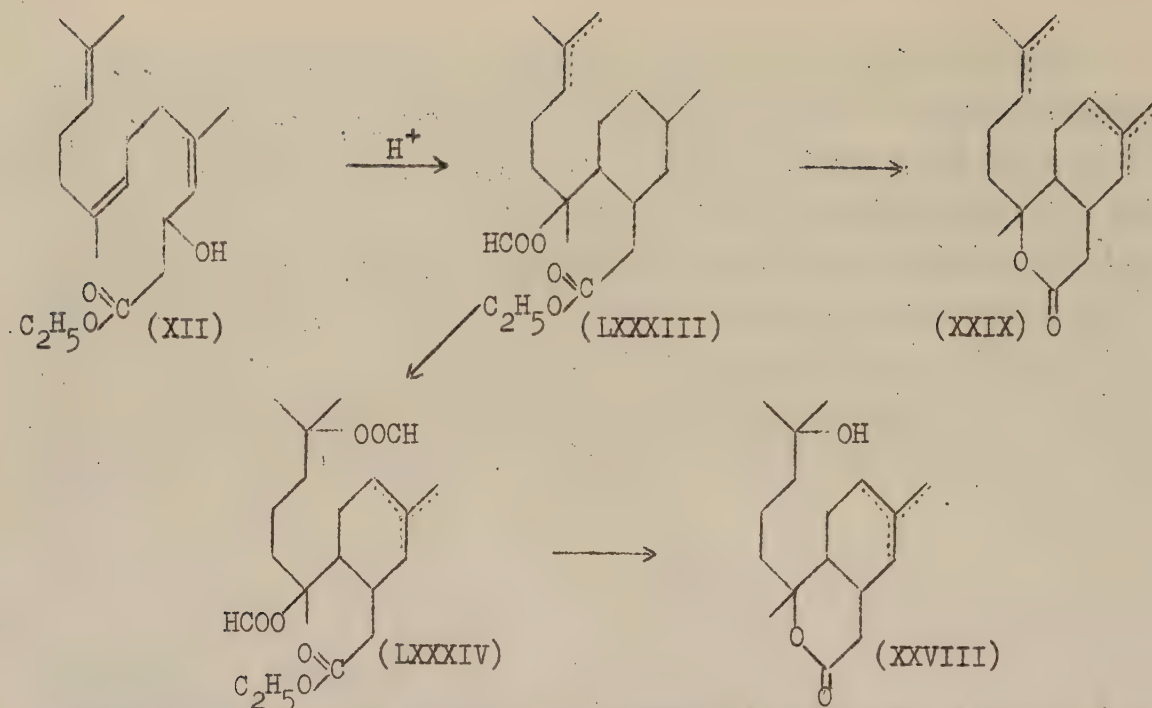
Plusieurs études de cyclisation d'alcools allyliques ont été publiées, concernant les alcools: linalool (LXXVIII), géraniol, nérol, nérolidol (LXXIX), farnésol (LXXX)(voir pages 11,24). La cyclisation de ces alcools allyliques conduit toujours à des produits cycliques hydroxylés [terpinéol (LXXXI), bisabolol (LXXXII)], qui, suivant les conditions de la réaction, sont accompagnés de quantités plus ou moins importantes de produits de déshydratation. Il semble que le mécanisme de la réaction de cyclisation, dans ces cas, implique l'introduction d'un hydroxyle (ou d'un reste formyle ou acétyle, suivant l'agent de cyclisation employé).



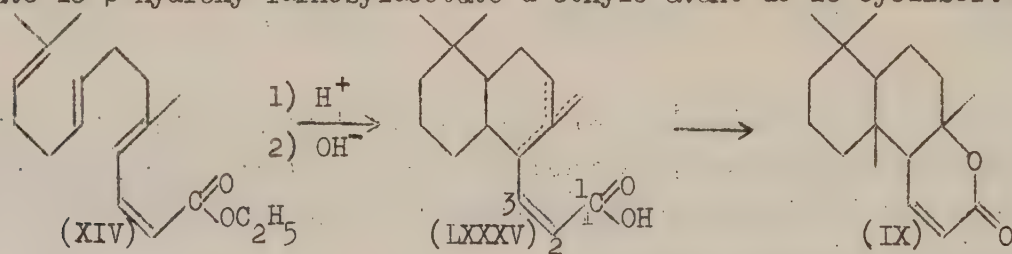
Nous avons vu (chapitre I, page 24) que l'intervention d'une réaction du type S_{N2} interne, au cours de laquelle l'élimination de l'hydroxyle, la cyclisation et l'introduction d'un nouvel hydroxyle, sont simultanés, a été retenue [85].

La cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (XII) en présence d'acide formique, suivant un tel mécanisme réactionnel, doit conduire au composé monocyclique (LXXXIII) qui, par saponification, doit se lactoniser spontanément, donnant naissance au mélange de lactones (XXIX). Un tel mélange de lactones a effectivement été obtenu (lactones huileuses, fraction A, voir page 60). L'hydroxy-lactone (XXVIII), qui en dérive par hydratation d'une double liaison, a été isolée avec un rendement de 15 %.

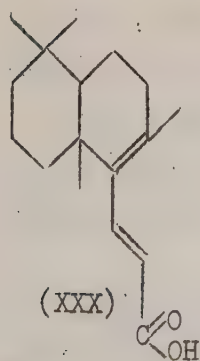
Par analogie avec l'obtention de la bicyclofarnésylidène-acétone à partir de la farnésylidène-acétone [17,18], on peut penser que la lactone



F.222° (IX) se forme à partir du farnésylidène-acétate d'éthyle (XIV) par l'intermédiaire des acides bicyclofarnésylidène-acétiques (LXXXV). Rappelons que le rendement en lactone F.222° est décuplé lorsqu'on dés-hydrate le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle avant de le cycliser. Mais



seuls les acides bicyclofarnésylidène-acétiques de configuration cis en 2,3 pourront se transformer en lactones. L'acide de configuration trans (XXX) est sans doute responsable de l'absorption à 282 mp que présente le spectre* de la fraction acide non lactonisable.



Nous avons montré que la cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle donne naissance simultanément à des produits possédant des squelettes différents. Nous avons établi que le produit principal (XXVIII) de la réaction est apparenté au bisabolène et qu'un des produits obtenus est un déhydro-ambréinolide

* par analogie avec le spectre de l'acide β -cyclocitrylidène-acétique (XXVII)[144](voir page 45).

(IX); en outre, une formule dérivée du cadalène a été rendue probable pour l'un des produits de la réaction (LXII ou LXIII).

Il est très vraisemblable qu'il existe dans le mélange des produits de cyclisation des isomères qui, ayant le même squelette, ne diffèrent entre eux que par la position d'une ou de deux doubles liaisons. L'hydrogénation de diverses fractions huileuses n'a pas permis d'isoler de produits purs en quantités importantes, mais la possibilité de former des stéréoisomères par hydrogénation de doubles liaisons tri- ou tétra-substituées pourrait accroître la complexité du mélange au lieu de la réduire. Il est probable que d'autres squelettes, en plus de ceux que nous avons déjà mentionnés, se sont formés au cours de cette réaction (comme le rendent possible des considérations théoriques).

Les trois lactones cristallisées et la fraction huileuse auxquelles nous avons pu attribuer une formule, ne constituent que le quart environ du produit de cyclisation. Les difficultés de séparation des mélanges d'isomères obtenus ne nous ont pas permis de développer davantage notre investigation.

* * *

Partie expérimentale

Préparation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (XII).

Dans un ballon de deux litres muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome, on place 100 g de farnésal, 750 cm³ d'éther anhydre et 60 g de zinc préalablement décapé à l'acide chlorhydrique, lavé et séché.

On ajoute 25 cm³ de bromacétate d'éthyle et on chauffe pour amorcer la réaction. Dès que celle-ci commence, on arrête le chauffage et on ajoute goutte à goutte 75 cm³ de bromacétate d'éthyle. La vitesse d'addi-

tion est réglée de manière à maintenir le reflux de l'éther et dure environ 40 à 50 minutes. Après la fin de l'addition on chauffe encore 4 heures à reflux.

Après refroidissement la solution étherée est versée sur de la glace, puis on ajoute 700 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 % et on agite jusqu'à séparation des deux couches. La solution étherée est lavée à l'eau, puis épuisée avec une solution de soude à 1 %. On sépare ainsi 8 g d'acide et 147 g de fraction neutre, huile jaune orangé.

2 g de cette huile sont distillés dans une boule: E. 190° (température du bain d'air) sous 0,1 mm. Il reste 0,250 g de fond. indistillable. Le produit distillé est une huile jaune pâle, $n_D^{19} = 1,4900$, $d_4^{19} = 0,952$.

Trouvé : C 76,42 % H 10,15 % "H⁺" 0,26 %

Calculé pour C₁₉H₃₂O₃ : C 73,98 % H 10,46 % "H⁺" 0,33 %

Calculé pour C₁₉H₃₀O₂ : C 78,57 % H 10,41 %

Saponification du β-hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

4,2 g du produit brut de condensation du farnésal avec le bromacétate d'éthyle sont dissous dans 5 cm³ de méthanol. On ajoute 20 cm³ d'une solution aqueuse de potasse à 10 % et on chauffe au bain-marie; après deux minutes environ on obtient une solution homogène qu'on dilue à l'eau. Par épuisement à l'éther on isole 0,185 g d'insaponifiable et, après acidification de la solution alcaline, on obtient 3,2 g d'acide.

Après 48 heures, la fraction acide est mise en solution étherée et celle-ci est épuisée avec une solution refroidie de soude à 1 %. Aucune fraction neutre n'a été isolée.

La fraction acide est chauffée dans une boule à 170° (température du bain d'air) sous 0,5 mm. Une décomposition accompagne la distillation.

Par épuisement du distillat, en solution étherée, par une solution à 5 % de carbonate de sodium on sépare 1,665 g de produit neutre et 0,950 g d'acide.

La fraction neutre est redistillée dans une boule: E. 100° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 87,60 % H 12,09 %
 Calculé pour $C_{16}H_{26}$: C 88,00 % H 12,00 %

Hydrogénation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

3 g du produit brut de condensation du farnésal avec le bromacétate d'éthyle (correspondant à 2 g de farnésal) sont dissous dans 5 cm³ d'éthanol et agités pendant 20 heures en atmosphère d'hydrogène, à la pression ordinaire et à 20°, avec 1 g de nickel Raney. Après ce temps la fixation d'hydrogène cesse complètement. On a fixé au total 670 cm³ d'hydrogène (quantité calculée pour saturer trois doubles liaisons de 2 g de farnésal: 610 cm³).

Le produit d'hydrogénation ne donne aucune coloration avec le tétranitrométhane.

Après saponification par 15 cm³ de soude alcoolique normale à l'ébullition pendant 30 minutes on sépare 0,085 g d'insaponifiable et 2,414 g d'acide.

L'acide, après 48 heures, est mis en solution étherée et celle-ci est épuisée par une solution refroidie de carbonate de sodium à 2 %. Aucune fraction lactonique n'a été isolée.

L'acide est estérifié par le diazométhane et l'ester est distillé dans une boule: E.140° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 71,95 % H 12,08 %

Calculé pour $C_{18}H_{36}O_3$: C 71,55 % H 12,01 %

$n_D^{21} = 1,4497$, $d_4^{21} = 0,913$

Réfraction moléculaire: 88,40

Calculé pour $C_{18}H_{36}O_3$: 88,50

Déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

A 17 g d'ester brut on ajoute 0,100 g d'acide β -naphtalène-sulfonique et on chauffe au bain-marie bouillant, pendant une heure, en agitant vigoureusement.

Après refroidissement on dilue le produit dans 100 cm³ d'éther et on

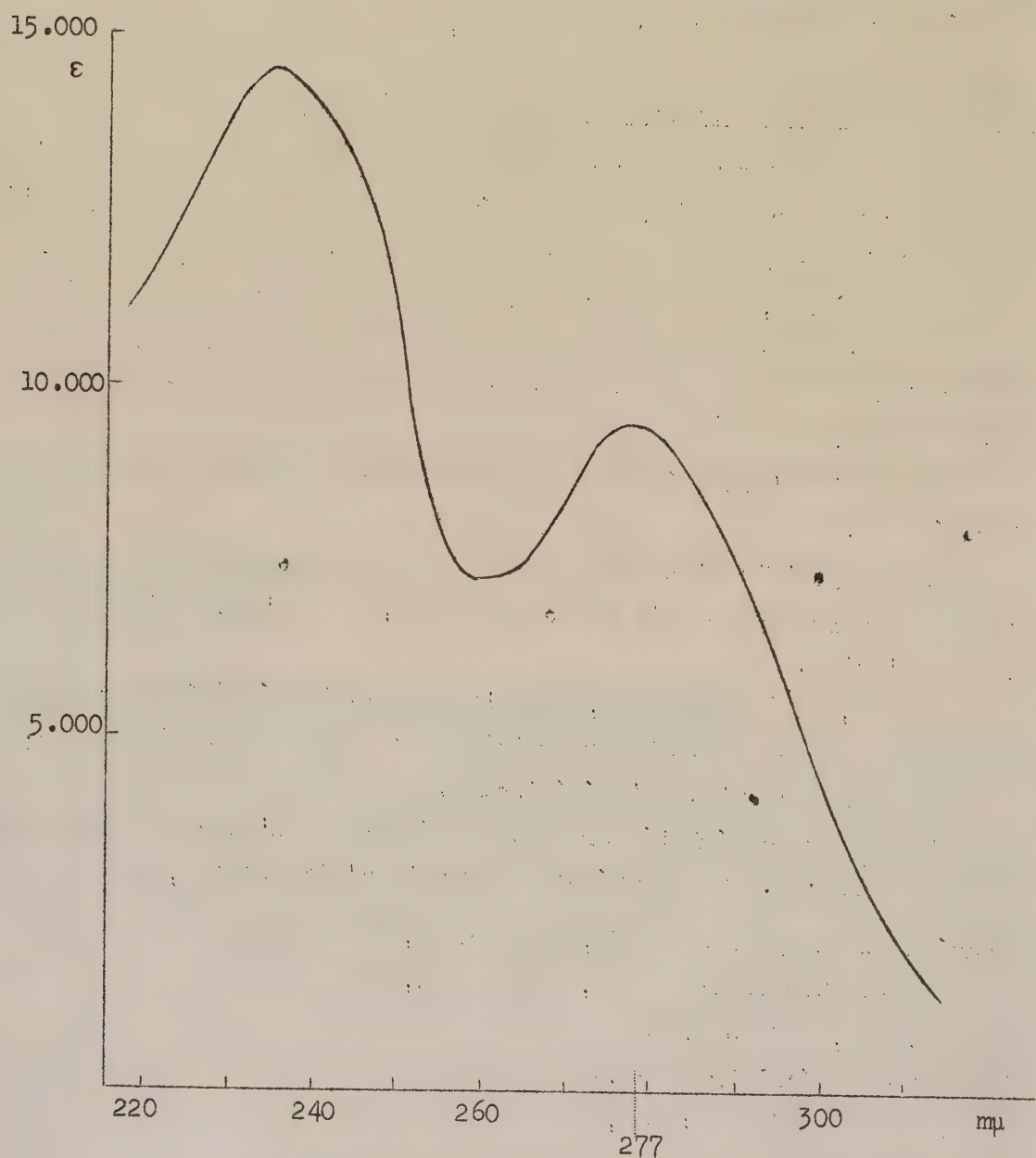


Figure 1.

Spectre U.V. des produits de déshydratation
du β-hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

filtre sur coton pour éliminer la plus grande partie de l'acide β -naphthalène-sulfonique. La solution est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis, après refroidissement par addition de glace pilée, avec une solution de soude à 1 %, puis à nouveau à l'eau jusqu'à neutralité. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther on obtient 16 g de produit neutre, huile assez fluide, colorée en brun clair.

1 g de cet ester est distillé dans une boule: E.160° (température du bain d'air) sous 0,1 mm. Il reste 0,140 g de résine indistillable.

Trouvé : C 78,39 % H 10,31 %

Calculé pour $C_{19}H_{30}O_2$: C 78,57 % H 10,41 %

Spectre d'absorption U.V.: voir figure 1.

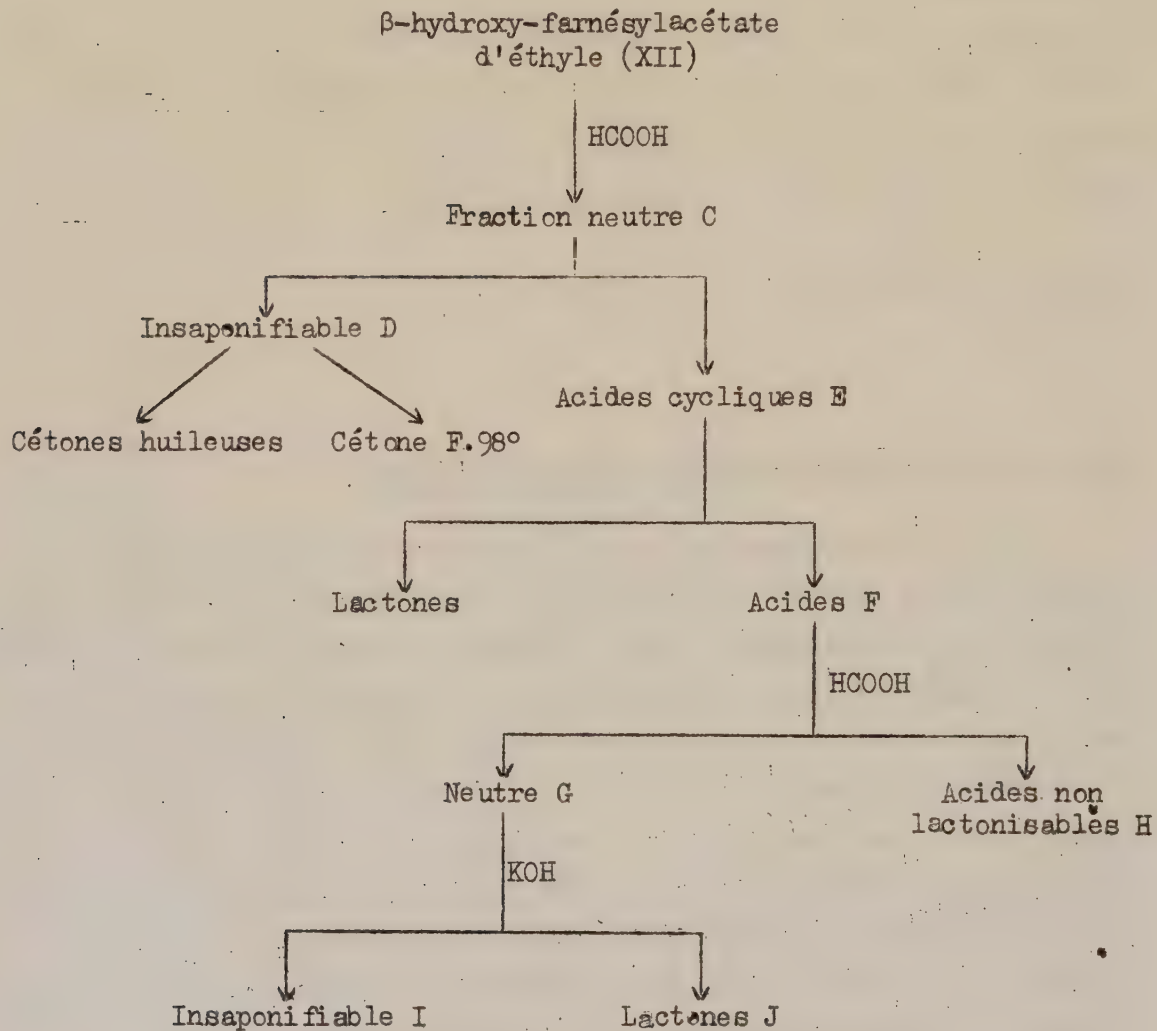
Cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

A 137 g d'ester brut on ajoute 150 cm³ d'acide formique à 98 % et on chauffe dans un bain d'huile dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Le reflux commence après 15 minutes (température du bain d'huile: 120°). On continue l'ébullition pendant une demi-heure, puis la majeure partie de l'acide formique est chassée à 100° sous 14 mm. On verse alors le mélange pâteux dans l'eau glacée et on épuise à l'éther. Puis la solution étherée est épuisée par une solution refroidie de soude à 1 % (il est nécessaire d'employer une solution refroidie, à cause de la facilité de saponification du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle; l'emploi de carbonate de sodium provoque des émulsions difficiles à résoudre). Après le traitement habituel, on isole 7 g d'acide et 120 g de fraction neutre huileuse (C) *.

* Voir tableau V, page 90.

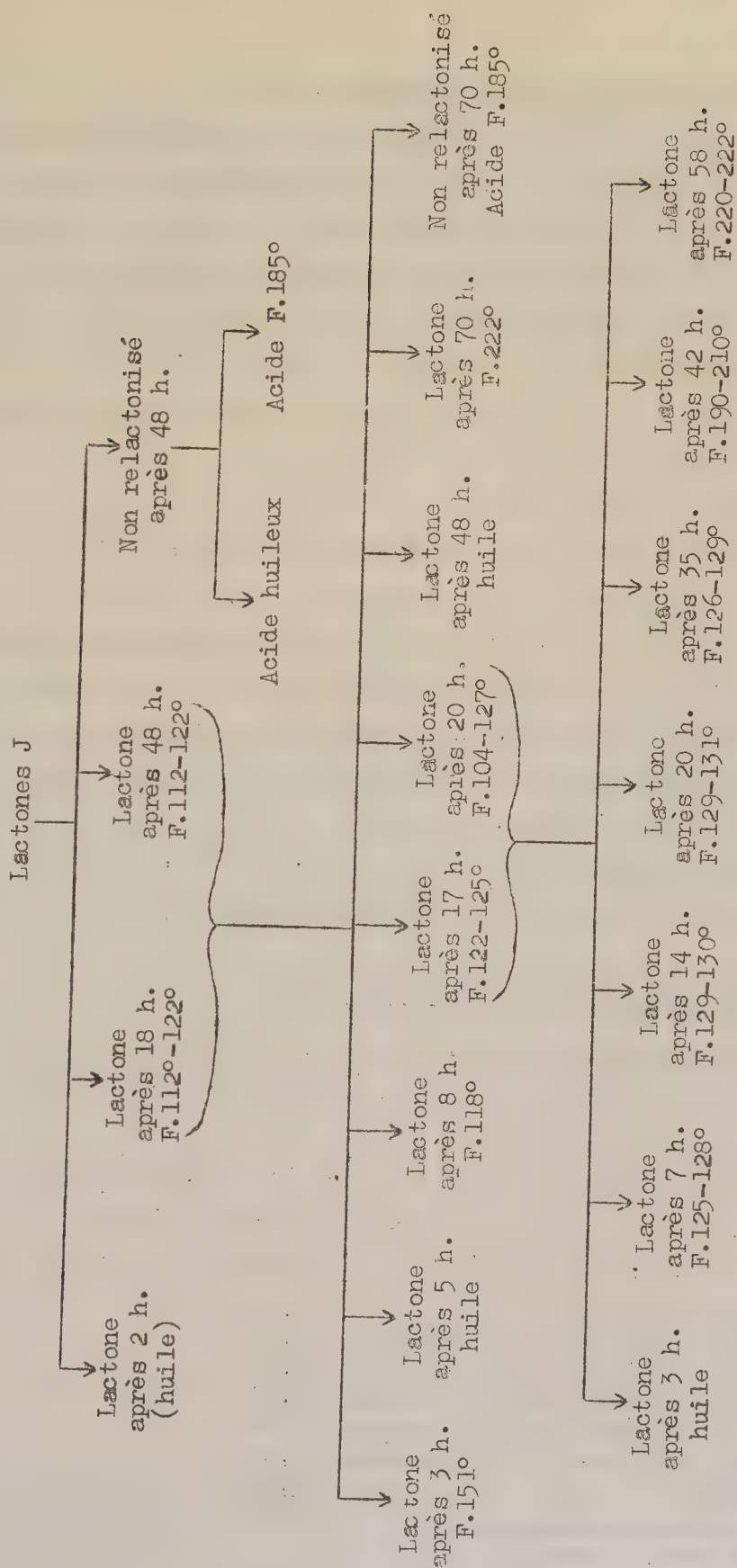
TABLEAU V

Schéma de fractionnement des produits de cyclisation
du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.



TABEAU VI

Schéma de relactonisation fractionnée des lactones cristallisées.



Saponification de la fraction neutre (C) *.

120 g d'huile sont chauffés à reflux pendant 1 heure avec 200 cm³ de potasse alcoolique 4 N. Après refroidissement on épuise à l'éther et on isole ainsi 5 g d'insaponifiable (D) *. La solution alcaline est acidifiée et la fraction acide est extraite à l'éther, puis la solution éthérée, lavée à l'eau jusqu'à neutralité, est soumise à la relactonisation fractionnée (voir chapitre II, page 32). On isole ainsi **:

Après 3 heures 14 g (lactones huileuses, fraction A)

Après 14 heures 7 g

Après 30 heures 16 g

Après 50 heures 28 g (lactones huileuses, fraction B)

Fraction acide (F) * après 50 heures: 30 g.

Après quelques semaines des cristaux apparaissent dans la fraction lactonisée après 3 heures. Après addition d'un peu d'éther on les sépare de l'huile par essorage. On isole ainsi 5 g de cristaux, F.94-110°. Après recristallisation dans l'alcool additionné d'éther, dans le benzène, puis dans l'acétate d'éthyle, on obtient 3 g de lactone, F.114-116°, (XXVIII)**.

Après amorçage avec la lactone F.114-116°, de faibles quantités de cristaux apparaissent dans les autres fractions.

Fractionnement de l'insaponifiable (D).*

29 g de fraction insaponifiable, en solution dans 40 cm³ d'éthanol absolu sont chauffés à reflux pendant une heure avec 2 g de réactif T et 4 cm³ d'acide acétique [111].

Après le traitement habituel on isole 0,770 g de fraction cétonique.

0,658 g de ce produit sont chromatographiés sur 19 g d'alumine (activité II). Pour chaque élution on a employé 100 cm³ de solvant.

1) éther de pétrole	0,019
2) éther de pétrole + 5 % benzène	0,151
3) éther de pétrole + 10 % benzène	0,105
4) éther de pétrole + 25 % benzène	0,105
5) éther de pétrole + 50 % benzène	0,128
6) éther de pétrole + 50 % benzène	0,101
7) benzène	0,026
	0,635

* voir tableau V, page 90.

** voir tableau II, page 47.

Les fractions 2 et 3 sont réunies et distillées dans une boule:
E. 110° (température du bain d'air) sous 0,1 mm, $n_D^{16} = 1,5304$, $d_4^{16} = 1,005$.
Le spectre U.V. de ce produit présente un maximum à 235 mμ ($\epsilon = 7.500$).

La fraction 5 cristallise. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, puis dans le mélange dioxane, acétate d'éthyle et eau, on en isole 0,050 g de cétone F. 96-98°. Le spectre U.V. de cette cétone présente un maximum à 250 mμ ($\epsilon = 11.000$).

Cétone huileuse, trouvé:	C 83,49 %	H 9,99 %
Cétone F. 96-98°, trouvé:	C 83,39 %	H 9,96 %
Calculé pour $C_{17}H_{24}O$.. :	C 83,55 %	H 9,90 %

Lactonisation de l'acide (F).*

30 g d'acide sont chauffés avec 50 cm³ d'acide formique pendant une demi-heure à reflux, puis on chasse la majeure partie de l'acide formique. On verse dans l'eau, épuise à l'éther, puis la solution étherée est épuisée par une solution de soude à 1 %. On sépare ainsi 17 g de fraction neutre (G) * et 12 g de fraction acide (H)*.

Saponification de la fraction neutre (G).*

17 g de produit neutre sont chauffés avec 60 cm³ de potasse hydroalcoolique 2 N pendant une heure. Après isolement de l'insaponifiable (2,34 g)(I) *, la fraction acide est soumise à la relactonisation fractionnée (voir chapitre II, page 32). On sépare ainsi:

1) Après 2 heures:	4,35	huile
2) Après 18 heures:	4,06	cristaux + huile
3) Après 48 heures:	0,35	cristaux + huile
4) Non relactonisé:	6,19	cristaux + huile

Après plusieurs recristallisations dans l'alcool aqueux, l'acétate d'éthyle additionné d'éther de pétrole, le benzène, l'acétone aqueux, le

* voir tableau V, page 90.

dioxane, le cyclohexane et le mélange d'éther et d'éther de pétrole, chacune des deux fractions 2 et 3 fournit le même produit F.112-122°, dont le point de fusion reste inchangé après de nouvelles recristallisations. On obtient ainsi 0,930 g de produit *.

La fraction 4 fournit, après recristallisation dans l'alcool, le benzène et le dioxane additionné de cyclohexane, 0,225 g de cristaux F.150-160°. Ce produit est sublimé dans une boule à 140° (température du bain d'air) sous 0,1 mm et une nouvelle fraction lactonique (0,030 g) est encore éliminée par dissolution dans une solution de soude à 1 %. Après recristallisation dans le dioxane, puis l'alcool, on isole 0,140 g d'hydroxy-acide F.180-185°.

Fractionnement de la partie lactonique cristallisée.*

A 0,930 g de lactone F.112-122°, on ajoute les eaux-mères des trois dernières cristallisations, dont le point de fusion est peu différent. On obtient ainsi 2,8 g de produit F.108-118°, qu'on saponifie par chauffage pendant une demi-heure avec 40 cm³ de potasse hydroalcoolique normale et qu'on soumet à la relactonisation fractionnée (voir chapitre II, page 32). On sépare ainsi:

	Récrystallisé dans:	Point de fusion du produit purifié	Poids de produit purifié
1) Après 3 heures: 0,110 g	alcool+eau, benzène	150-151°	0,056 g
2) Après 5 heures: 0,208 g	(produit huileux)		
3) Après 8 heures: 0,080 g	alcool+eau, benzène, éther+éther d.pétr.	115-118°	0,008 g
4) Après 17 heures: 1,700 g	alcool+eau, acét. d'éth.	122-125°	1,700 g
5) Après 20 heures: 0,503 g	acétate d'éthyle, acétone, alcool+eau	104-127°	0,503 g
6) Après 48 heures: 0,102 g	(produit huileux)		
7) Après 70 heures: 0,070 g	alcool+eau, benzène, acétone	220-222°	0,007 g
8) Non relactonisé: 0,034 g	(produit huileux)		

* Voir tableau VI, page 91.

Fraction 1, trouvé	:	C 77,64 %	H 10,17 %
Fraction 3, trouvé	:	C 77,81 %	H 10,08 %
Fraction 4, trouvé	:	C 77,83 %	H 10,05 %
Fraction 7, trouvé	:	C 77,69 %	H 10,21 %
Calculé pour $C_{17}H_{26}O_2$	:	C 77,82 %	H 9,99 %

Le mélange de lactone F.115-118° (fraction 3) et de lactone F.114-116° (XXVIII) fond à 85-90°.

La fraction 5 et 1,2 g de la fraction 4 sont réunis et soumis à une nouvelle relactonisation fractionnée * (voir chapitre II, page 32). On sépare encore:

		Recristallisé dans:	Point de fusion du produit purifié	Poids de produit purifié
1) Après 7 h.:	0,014 g	alcool+eau, acétate d'éthyle	125-128°	0,008 g
2) Après 14 h.:	0,850 g	alcool+eau, acétate d'éthyle, acétone	129-131°	0,740 g
3) Après 20 h.:	0,310 g	alcool+eau, acétate d'éthyle, cyclohexane	129-130°	0,270 g
4) Après 35 h.:	0,035 g	alcool+eau, benzène	126-129°	0,024 g
5) Après 42 h.:	0,017 g	alcool, acétate d'éthyle	190-210°	0,008 g
6) Après 58 h.:	0,400 g	alcool, acétone, acétate d'éthyle, acide acétique, benzène, alcool	220-222°	0,140 g

Cyclisation des produits de déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle.

15 g d'ester sont chauffés à reflux pendant une demi-heure avec 25 cm³ d'acide formique.

La majeure partie de l'acide formique est chassée à 100° sous 20 mm. On verse le résidu sur de la glace et on épuise à l'éther, puis on lave la solution étherée avec une solution refroidie de soude à 1 %. On obtient ainsi 14 g de produit neutre.

* Voir tableau VI, page 91.

Saponification de l'ester cyclique.

14 g d'ester sont chauffés pendant une heure avec 150 cm³ d'une solution hydroalcoolique normale de potasse. On sépare, à la manière habituelle, 0,488 g d'insaponifiable et 13,1 g d'acide.

Après 24 heures la fraction acide est remise en solution étherée et cette dernière épuisée par une solution de soude à 1 %. On sépare ainsi 0,7 g de lactone et 12,4 g d'acide.

Lactonisation de l'acide.

12,4 g d'acide sont chauffés à reflux pendant une demi-heure avec 20 cm³ d'acide formique, puis l'acide formique est chassé à 100° sous 20 mm. On verse sur de la glace et épuise à l'éther, puis la solution étherée est épuisée avec une solution de soude à 1 %. On sépare ainsi 10,540 g d'acide et 1,585 g de fraction neutre.

Après quelques semaines, la fraction neutre cristallise partiellement. On y ajoute 1 cm³ d'éther de pétrole et on essore. On isole 0,3 g de cristaux, F. 90-150°, qu'on soumet à la relactonisation fractionnée (voir chapitre II, page 32). Après élimination de 0,055 g d'insaponifiable on isole les fractions lactoniques suivantes:

Recristallisé dans:

- | | | | | |
|---------------------|---------|---------------------------------|----------|---------|
| 1) Après 3 heures: | 0,030 g | alcool+eau, benzène | 146-150° | 0,005 g |
| 2) Après 7 heures: | 0,028 g | (produit huileux) | | |
| 3) Après 15 heures: | 0,040 g | alcool+eau, acétate d'éthyle | 125-130° | 0,010 g |
| 4) Après 48 heures: | 0,117 g | alcool, dioxane, acide acétique | 210-220° | 0,086 g |
| 5) Non relactonisé: | 0,028 g | | | |

Le mélange de la fraction 1 avec la lactone F.151 fond à 146-150°.

Le mélange de la fraction 3 avec la lactone F.129-131° (LXII ou - LXIII) fond à 125-130°. Traitée par l'acide perbenzoïque, la fraction 3 fournit l'époxyde F.202°, identique à celui que fournit la lactone F.134° (LXII ou LXIII).

Le mélange de la fraction 4 avec la lactone F.222° (IX) fond à 210-221°. Le spectre U.V. de la fraction 4 est comparable à celui de la lactone F.222° (IX) (pas de maximum entre 215 et 300 mμ - ε à 215 mμ = 7500).

Hydroxy-lactone F.116° (XXVIII).

Analyses.

Trouvé :	C 72,57%	72,74%	H 10,27%	10,21%	"H ⁺ " 0,55 %
Calculé pour C ₁₇ H ₂₈ O ₃ :	C 72,82 %		H 10,06 %		"H ⁺ " 0,36 %

P.M. selon Rast, trouvé: 245
calculé: 280

Le spectre d'absorption I.R. est représenté par la figure 2.

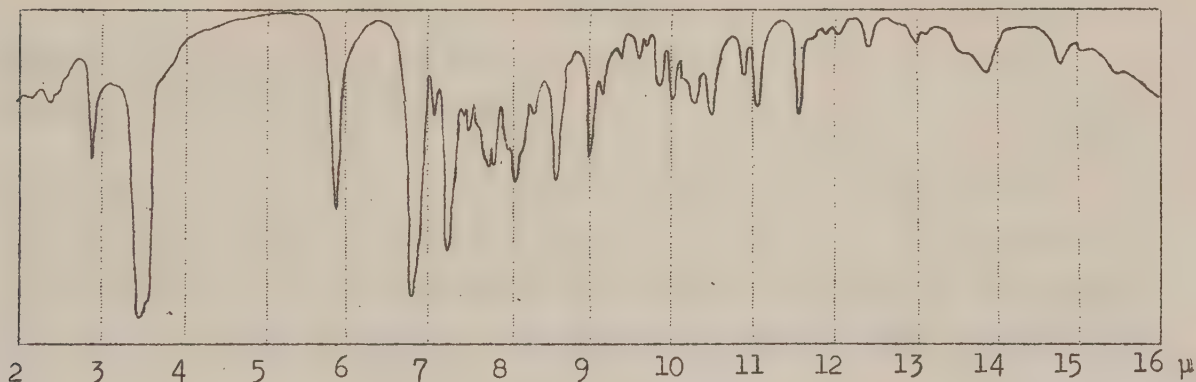


Figure 2.

Saponification.

A 0,100 g de lactone en solution dans 3 cm³ d'alcool, on ajoute 1 cm³ de solution aqueuse de potasse à 10 %. On chauffe à reflux pendant une demi-heure. On verse dans l'eau et épuise à l'éther: la fraction insaponifiable est nulle. On acidifie la solution aqueuse, épuise à l'éther, lave la couche étherée à l'eau jusqu'à neutralité, sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther on obtient 0,097 g de produit, F.114-

116°, identique au produit de départ.

Déshydratation.

0,040 g de lactone et 0,007 g d'acide β -naphtalène-sulfonique sont introduits dans une boule. On chauffe quelques minutes à 100°, puis on distille sous vide, E.110° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 78,02 % H 10,03 %

Calculé pour $C_{17}H_{26}O_2$: C 77,82 % H 9,99 %

Ce produit est neutre et saponifiable à chaud par la potasse alcoolique.

Oxydation perbenzoïque.

Vue la faible solubilité de la lactone F.116° dans la plupart des solvants organiques, on doit employer un grand excès d'oxydant, afin d'éviter que celui-ci soit en solution trop diluée.

0,204 g de lactone F.116° sont dissous dans 15 cm³ de tétrachlorure de carbone. On ajoute 10 cm³ d'une solution décimale d'acide perbenzoïque dans le tétrachlorure de carbone.

Après 4 jours, une huile très épaisse se dépose, qu'on sépare par décantation. On la purifie par dissolution dans l'alcool suivie de précipitation par addition d'éther à la solution alcoolique et on la sèche à 50° sous 0,1 mm pendant 15 minutes, en présence de P_2O_5 .

Trouvé : C 68,93 % H 9,41 %

Calculé pour $C_{17}H_{28}O_4$: C 68,89 % H 9,52 %

Hydrogénation catalytique en lactone saturée (XXXVII).

2,5 g de lactone F.116° en solution dans 30 cm³ d'alcool sont agités avec 1 g de nickel Raney en atmosphère d'hydrogène à 22° et à la pression atmosphérique. La fixation d'hydrogène s'arrête après 8 heures. On a alors fixé 227 cm³ d'hydrogène (calculé pour $C_{17}H_{28}O_3$, une double liaison: 224 cm³). Après élimination du catalyseur par filtration l'alcool est évaporé et le résidu est chromatographié sur 50 g d'alumine d'activité I.

On a employé 100 cm³ de solvant pour chaque élution.

	Distillation sous 0,1 mm dans une boule (températ. du bain d'air)	Indice de réfraction à 25°
1) Benzène	0,059	
2) Benzène	0,087150°	1,4937
3) Benzène + 5 % éther	0,072	
4) Benzène + 10 % éther.. .. .	0,093	
5) Benzène + 25 % éther.. .. .	0,130	
6) Benzène + 50 % éther.. .. .	0,283	
7) Ether.. .. .	0,374	
8) Ether.. .. .	0,460	
9) Ether.. .. .	0,590150°	1,4937
10) Ether.. .. .	0,218	
11) Ether + 10 % éthanol.. .. .	traces	
12) Ether + 5 % acide acétique..	<u>0,056</u>	
	2,412	

Toutes les fractions sont huileuses.

Fraction 9, après distillation: $d_4^{22} = 1,032$

Réfraction moléculaire: 79,58

Calculé pour $C_{17}H_{30}O_3$: 79,48.

Trouvé : C 72,44 % H 10,79 % "H⁺" 0,38 %

Fraction 2, après distillation:

Trouvé : C 72,28 % H 10,71 % "H⁺" 0,39 %

Calculé pour $C_{17}H_{30}O_3$: C 72,30 % H 10,71 % "H⁺" 0,38 %

Acétylation de la lactone saturée (XXXVII).

2,1 g de lactone (fractions 2 à 9 réunies) sont chauffés pendant 2 heures à 100° avec 20 cm³ d'anhydride acétique. 0,050 g du produit de la réaction sont distillés dans une boule: E.150° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Ce produit ne donne pas de coloration avec le tétranitrométhane.

Trouvé : C 70,44 % H 9,97 % "H⁺" 0 %

Calculé pour $C_{19}H_{32}O_4$: C 70,33 % H 9,94 %

Pyrolyse de l'acétate (XXXVIII) de l'hydroxy-lactone saturée (XXXVII).

1 g d'acétate est placé dans une boule. On chauffe à 200-210° pendant un quart d'heure sous une pression de 650 mm environ, puis on élève la température à 250° pendant quelques minutes. On recommence la même opération sur une nouvelle fraction de 1 g. Les produits de pyrolyse sont réunis en solution étherée, qu'on lave avec une solution de soude à 1 %. On sépare une fraction neutre: 1,680 g, et une fraction acide: 0,258 g.

La fraction neutre est chromatographiée sur 50 g d'un mélange de silicate de magnésium et de célite (2/1). On a employé 200 cm³ de solvant pour chaque élution.

1)	Ether de pétrole	0,089
2)	Ether de pétrole + 50 % benzène ..	0,127
3)	Ether de pétrole + 50 % benzène ..	0,055
4)	Benzène	0,655
5)	Benzène	0,340
6)	Benzène	0,078
7)	Benzène	0,047
8)	Benzène + 50 % éther.. .. .	0,090
9)	Ether.. .. .	0,045

1,526

Les fractions 4, 5 et 6 sont réunies et distillées dans une boule: E.160° (température du bain d'air) sous 0,1 mm. Le produit distillé a les constantes suivantes: $n_D^{21} = 1,4965$, $d_4^{21} = 0,994$.

Réfraction moléculaire: Trouvée : 77,75

Calculée pour C₁₇H₂₈O₂, une double liaison: 77,49

Trouvé : C 77,45 % H 10,59 %

Calculé pour C₁₇H₂₈O₂ : C 77,22 % H 10,67 %

Oxydation chromique de la lactone insaturée (XXXIX).

A 0,528 g de lactone en solution dans 2 cm³ d'acide acétique on ajoute 0,400 g de CrO₃ dans 5 cm³ d'acide acétique additionné de 3 gouttes d'eau. On laisse en contact 14 heures à la température ordinaire. Après le traitement habituel on isole une fraction neutre: 0,270 g, et une fraction acide: 0,291 g.

La fraction neutre, en solution dans 10 cm³ d'éthanol absolu, est

chauffée à reflux pendant une heure avec 0,500 g de réactif T. On sépare, à la manière habituelle, une fraction non cétonique: 0,174 g et une fraction cétonique: 0,070 g. Cette dernière est distillée dans une boule: E.150° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 72,21 % H 9,92 %

Calculé pour $C_{16}H_{26}O_3$: C 72,14 % H 9,84 %

Cette cétone (XLI) a été transformée en semi-carbazone. Celle-ci, après recristallisation dans l'alcool aqueux, puis dans le dioxane additionné d'éther de pétrole, fond à 160-162°.

Trouvé : C 62,96 % H 9,03 % N 13,20 %

Calculé pour $C_{17}H_{29}O_3N_3$: C 63,13 % H 9,04 % N 12,99 %

La fraction acide (XL) est transformée, par action du diazométhane, en ester méthylique qui est chromatographié sur 10 g d'un mélange de silicate de magnésium et célite (2/1). On a employé 30 cm³ de solvant pour chaque élution.

1)	Ether de pétrole + 25 % benzène ..	0
2)	Ether de pétrole + 50 % benzène ..	traces
3)	Benzène	traces
4)	Benzène	traces
5)	Benzène	traces
6)	Benzène + 5 % éther	traces
7)	Benzène + 10 % éther.. .. .	traces
8)	Benzène + 20 % éther.. .. .	0,053
9)	Benzène + 50 % éther.. .. .	0,132
10)	Ether.. .. .	<u>0,050</u>
		0,235

La fraction 9 est distillée dans une boule: E.150° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 67,30 % H 9,05 %

Calculé pour $C_{15}H_{24}O_4$: C 67,13 % H 9,02 %

Hydrogénation catalytique de la lactone (XXXIX) en lactone saturée (XLII).

2,880 g de lactone en solution dans 20 cm³ d'éthanol sont agités avec 1 g de nickel Raney en atmosphère d'hydrogène à 20° et à la pression atmo-

sphérique. Après deux heures la fixation d'hydrogène s'arrête. On a alors fixé 260 cm³ d'hydrogène (calculé pour saturer une double liaison: 262 cm³).

La lactone saturée, isolée selon la technique habituelle, est chromatographiée sur 90 g d'un mélange de silicate de magnésium et célite (2/1). On a employé 300 cm³ de solvant pour chaque élution.

1)	Ether de pétrole	0
2)	Ether de pétrole	0
3)	Ether de pétrole + 25 % benzène ..	0
4)	Ether de pétrole + 50 % benzène ..	0
5)	Benzène	0
6)	Benzène + 10 % éther.. .. .	1,903
7)	Benzène + 25 % éther.. .. .	0,478
8)	Benzène + 50 % éther.. .. .	traces
9)	Ether.. .. .	0
10)	Ether + 2 % acide acétique.. ..	<u>0,526</u>
		2,907

La fraction 6 est distillée dans une boule: E.150° (température du bain d'air) sous 0,1 mm. Les constantes du produit distillé sont les suivantes: $n_D^{20} = 1,4832$, $d_4^{20} = 0,978$.

Réfraction moléculaire: 77,82

Calculé pour C₁₇H₃₀O₂ : 77,96

Trouvé : C 76,38 % H 11,28 %

Calculé pour C₁₇H₃₀O₂ : C 76,65 % H 11,35 %

Transformation de la lactone saturée (XLII) en esters des acides insaturés (XLIII).

1 g de lactone en solution éthanolique (20 cm³) est additionné de 1 cm³ d'acide sulfurique concentré. On chauffe à reflux pendant 40 heures. On verse dans l'eau. On épuise à l'éther. La solution éthérée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther, le résidu est saponifié par la potasse hydroalcoolique normale. La fraction acide (1,014 g) est chauffée pendant quelques minutes à 80°, puis remise en solution éthérée. Cette solution éthérée est épuisée avec une solution de soude à 1 %. On sépare ainsi 0,207 g de lactone et 0,804 g d'acide.

Oxydation chromique des acides insaturés (XLIII).

A 0,800 g d'acide en solution dans 2 cm³ d'acide acétique on ajoute 0,600 g d'acide chromique dissous dans 1 cm³ d'eau et 8 cm³ d'acide acétique. On laisse en contact pendant 16 heures à 20°. On ajoute alors 1 cm³ de méthanol et, après quelques minutes, on refroidit dans la glace, puis on neutralise la plus grande partie de l'acide acétique, en maintenant la température au dessous de 15°, par 8 g de potasse en solution dans 25 cm³ d'eau. On épuise à l'éther, puis on sépare, à la manière habituelle, une fraction neutre: 0,528 g et une fraction acide, 0,353 g.

La fraction neutre est distillée dans l'appareil de Craig. On sépare, à 140° (température du bain d'huile) sous 14 mm, une fraction très fluide, qu'on verse dans une solution de semi-carbazide; des cristaux apparaissent immédiatement qui fondent, bruts, à 145-152°, et, après recristallisation dans l'alcool aqueux, à 152-156°.

Trouvé : C 58,60 % H 10,30 % N 22,50 %

Calculé pour C₉H₁₉ON₃ : C 58,34 % H 10,34 % N 22,68 %

(semi-carbazone de la méthyl-heptanone)

Le mélange avec la semi-carbazone de la méthyl-heptanone-2 (L) fond à 152-156°.

Le reste de la fraction neutre, après distillation dans une boule, E.140...250° (température du bain d'air) sous 0,1 mm, donne une semi-carbazone amorphe.

La fraction acide est traitée par le réactif T. On isole ainsi 0,072 g de fraction cétonique, qui donnent une semi-carbazone et une oxime amorphes.

Oxydation permanganique de la lactone F.116° (XXVIII).

A 0,290 g de lactone en solution dans 3 cm³ d'acétone on ajoute 0,140 g d'amberlite IRC 50. On porte à ébullition et, sous agitation, on introduit en trois fois, en une demi-heure, 0,320 g de permanganate en solution dans 50 cm³ d'acétone aqueux. On continue le chauffage pendant encore une demi-heure, puis on ajoute quelques gouttes d'alcool isopro-

pylique pour détruire l'excès de permanganate. Après refroidissement on essore, on lave le précipité avec de l'acétone aqueux. Le solvant est évaporé sous vide, puis on reprend le résidu, 0,296 g, par le méthanol. A la solution méthanolique on ajoute trois gouttes d'acide chlorhydrique concentré: il se forme un précipité de chlorure de sodium, qui est éliminé par filtration. Le méthanol est chassé sous vide, puis le résidu est à nouveau dissous dans du méthanol, qu'on chasse encore sous vide; cette opération est répétée trois fois, afin d'éliminer les dernières traces d'acide chlorhydrique.

Poids équivalent obtenu par titration.. .. :	380
Calculé pour $C_{17}H_{28}O_6$:	328
Poids équivalent obtenu par saponification :	170
Calculé pour $C_{17}H_{30}O_7$:	173

Lactones huileuses, fraction A.

Hydrogénation catalytique.

3,2 g de lactone (huile ne précipitant plus par addition d'éther) sont dissous dans 15 cm³ d'éthanol et agités avec 1 g de nickel Raney en atmosphère d'hydrogène sous la pression atmosphérique et à 20°. Après 7 heures la fixation d'hydrogène cesse. On a employé au total 350 cm³ d'hydrogène (calculé pour deux doubles liaisons: 632 cm³). L'addition de catalyseur ne provoque aucune nouvelle fixation d'hydrogène.

Le produit d'hydrogénation est chromatographié sur 85 g d'alumine (activité I). Pour chaque élution on a employé 500 cm³ de solvant.

1) Ether de pétrole	0	
2) Ether de pétrole + 25 % benzène ..	0	
3) Ether de pétrole + 50 % benzène ..	traces	
4) Benzène	0,420	(lactone AH ₁)
5) Benzène	0,437	
6) Benzène + 3 % éther	0,583	
7) Benzène + 5 % éther	0,195	
8) Benzène + 10 % éther	0,204	
9) Benzène + 25 % éther	0,195	
10) Ether	1,140	(lactone AH ₂)
11) Ether	traces	
	3,174	

La fraction 8 est un mélange de cristaux et d'huile. Après recristallisation dans l'alcool aqueux, l'acétate d'éthyle, puis le benzène, on obtient 0,034 g de produit F.136-38°. Mélange avec l'ambréinolide racémique: F.110°.

La fraction 4 (lactone AH₁) est distillée dans une boule: E.170° (température du bain d'air) sous 0,1 mm. $n_D^{21} = 1,4829$, $d_4^{21} = 0,969$.

Trouvé : .. : C 76,37 % H 11,25 %

Calculé pour C₁₇H₃₀O₂ : .. : C 76,64 % H 11,35 %

Réfraction moléculaire trouvée: 78,50

calculée: 77,96

La fraction 10 (lactone AH₂) est distillée dans un tube à boule: E.190° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 71,52 % H 10,60 %

Calculé pour C₁₇H₃₀O₃ : C 72,30 % H 10,71 %

Transformation de la lactone AH₁ en ester de l'acide insaturé (XLIII).

A 0,400 g de lactone en solution dans 20 cm³ d'éthanol absolu on ajoute 1 cm³ d'acide sulfurique concentré et on chauffe à reflux pendant 40 heures. Après refroidissement on verse dans l'eau, épuise à l'éther et lave la solution étherée jusqu'à neutralité. On obtient 0,403 g d'huile qu'on saponifie par la potasse hydroalcoolique normale. On isole 0,390 g d'acide qui, après un chauffage de quelques minutes à 60°, est remis en solution étherée. Par épuisement de cette solution étherée par une solution de soude à 1 % on sépare 0,114 g de lactone et 0,278 g d'acide.

Oxydation de l'acide insaturé (XLIII) par l'acide chromique.

A 0,278 g d'acide en solution dans 1 cm³ d'acétone on ajoute 2,2 cm³ d'une solution à 10 % d'acide chromique dans l'acide acétique. On laisse en contact pendant 14 heures à 20°. Après le traitement habituel on isole 0,100 g d'acide et 0,197 g de produit neutre.

Le produit neutre est distillé dans une boule, sous 20 mm. On recueille 0,078 g de produit volatil, E.110° (température du bain d'air).

Cette fraction volatile est versée dans une solution alcoolique de semi-carbazide. Un précipité apparaît immédiatement. Après trois recristallisations (alcool aqueux, puis benzène) on isole une semi-carbazone, F.154-156°. Le mélange avec la semi-carbazone de la méthyl-6 heptanone-2 (L) ne provoque aucun abaissement du point de fusion.

Lactones huileuses, fraction B.

A 7 g de lactones huileuses on ajoute 100 cm³ d'éther de pétrole. On élimine une fraction insoluble (0,800 g) par décantation et on chromatographie la fraction soluble sur 210 g de mélange silicate de magnésium-célite (2:1). Pour chaque élution on a employé 500 cm³ de solvant.

1) Ether de pétrole 0	11) Benzène+10% éther 0,523
2) ,Eth.d.pétr.+10% benz... 0	12) Benzène+10% éther 0,270
3) Eth.d.pétr.+25% benz... 6	13) Benzène+25% éther 0,150
4) Eth.d.pétr.+50% benz... 0	14) Benzène+50% éther 0,350
5) Benzène 0,300	15) Ether 0,572
6) Benzène 0,570	16) Ether 0,570
7) Benzène 0,352	17) Ether+10% méthanol.. .. 0,454
8) Benzène+2% éther 0,300	18) Ether+2% ac.acétique .. 0,150
9) Benzène+5% éther 1,150	19) Ether+5% ac.acétique .. <u>traces</u>
10) Benzène+10% éther 0,758	
	5,469

Les fractions 6, 9, 11 et 16 sont distillées dans des boules sous 0,1 mm. Les températures indiquées sont celles du bain d'air. Toutes les fractions sont des huiles incolores, très épaisses.

<u>fraction 6</u>	E.170°	Trouvé:	C 77,59 %	H 10,08 %
<u>fraction 9</u>	E.180°	Trouvé:	C 76,86 %	H 10,16 %
<u>fraction 11</u>	E.180°	Trouvé:	C 76,78 %	H 9,98 %
<u>fraction 16</u>	E.180°	Trouvé:	C 77,05 %	H 9,86 %

Calculé pour C₁₇H₂₆O₂: C 77,82 % H 9,99 %

Hydrogénation catalytique de la fraction 9.

0,345 g de lactone en solution dans 5 cm³ d'éthanol, en présence de nickel Raney, à 20° et à la pression atmosphérique, ont fixé en 4 heures

30 cm³ d'hydrogène (calculé pour saturer une double liaison: 31,5 cm³). L'addition de catalyseur ne provoque aucune nouvelle fixation d'hydrogène.

La lactone hydrogénée est distillée dans une boule: E.150° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 77,05 % H 10,60 %

Calculé pour C₁₇H₂₈O₂ : C 77,22 % H 10,67 %

Oxydation chromique de la lactone saturée.

A 0,080 g de lactone saturée en solution dans 0,5 cm³ d'acide acétique on ajoute 0,6 cm³ d'une solution d'acide chromique à 10 % dans l'acide acétique. Après le traitement habituel on isole 0,076 g de produit neutre, qu'on distille dans une boule: E.150° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 76,98 % H 10,64 %

Calculé pour C₁₇H₂₈O₂ : C 77,22 % H 10,67 %

Lactone F.134°.

Analyses.

Trouvé : C 77,81; 77,83 % H 10,08; 10,03 %

Calculé pour C₁₇H₂₆O₂ : C 77,82 % H 9,99 %

Le spectre d'absorption I.R. est représenté par la figure 3 (page 108).

Saponification.

0,500 g de produit F.125-129° sont dissous dans 5 cm³ de méthanol. On ajoute 10 cm³ d'une solution hydroalcoolique de potasse à 10 % et on chauffe à reflux pendant un quart d'heure. Après refroidissement on verse dans une ampoule à décantation contenant 100 cm³ d'éther et 1 cm³ d'acide sulfurique mélangé à de la glace pilée. On épuise rapidement la

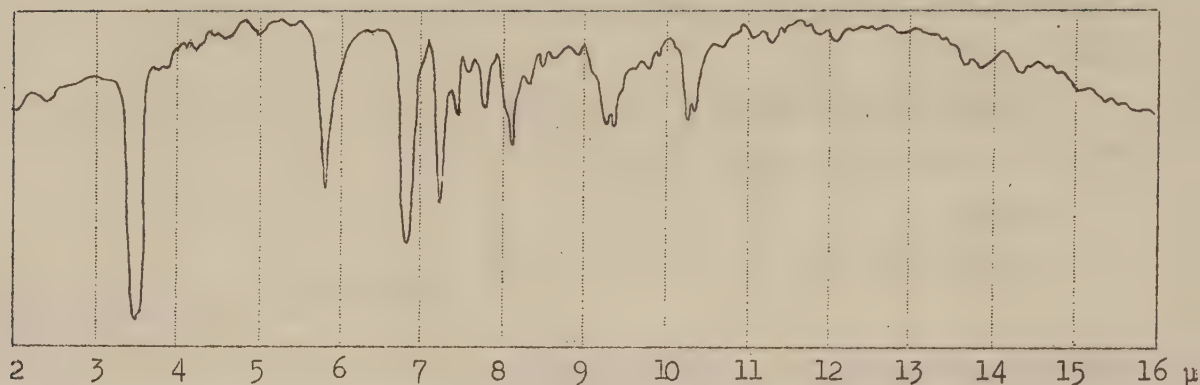


Figure 3. Spectre infrarouge.

phase aqueuse avec de l'éther refroidi, puis on lave à l'eau jusqu'à neutralité les solutions étherées réunies, et on sèche sur sulfate de sodium. L'éther est évaporé sous 20 mm, à 20°. On obtient un produit cristallisé, qu'on purifie par dissolution dans l'éther et précipitation par l'éther de pétrole, puis dissolution dans l'alcool et précipitation par l'eau. Il faut éviter tout échauffement au cours de cette purification et garder le produit le moins longtemps possible en solution. On obtient finalement 0,240 g d'acide qui fond à 128-130° en se décomposant. Le mélange avec la lactone de départ est entièrement fondu à 115°.

Trouvé	:	C 72,91 %	H 10,31 %
Calculé pour $C_{17}H_{28}O_3$	:	C 72,82 %	H 10,06 %
Poids d'équivalence par titration:		270	
Calculé pour $C_{17}H_{28}O_3$	:	280	

Transformation de l'hydroxy-acide F.130° en lactone F.134°.

0,020 g d'acide F.128-130° sont chauffés dans une boule à distiller à 100° (température du bain d'air) sous 0,1 mm. Après quelques minutes tout le produit est sublimé.

Le produit sublimé est neutre et fond à 128-132°.

Le mélange avec l'hydroxy-acide F.128-130° est entièrement fondu à 115°.

Le mélange avec la lactone de départ (F.125-129°) fond à 125-130°.

Par action de l'acide perbenzoïque le produit F.128-132° est transformé en époxyde F.202° identique à celui que fournit la lactone de départ.

Estérification de l'acide F.128-130° par le diazométhane.

0,100 g d'hydroxy-acide sont estérifiés par une solution étherée de diazométhane. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, puis concentrée sous vide, à 20°, jusqu'à un volume de 1 cm³ environ. On y ajoute alors 2 cm³ d'éther de pétrole qui précipitent un produit cristallisé, F.75-85°.

On redissout dans le méthanol et on précipite par l'eau. On obtient ainsi 0,037 g de produit F.87-90°.

Trouvé : C 73,64 % H 10,33 %

Calculé pour C₁₈H₃₀O₃ : C 73,43 % H 10,27 %

Transformation de l'hydroxy-ester F.90° en lactone F.134°.

0,010 g d'ester F.87-90° sont chauffés dans une boule à distiller à 110° (température du bain d'air) sous 0,1 mm. Le produit sublimé est neutre et fond à 132-134°.

Le mélange avec la lactone F.125-129° fond à 125-132°.

Par réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium l'hydroxy-ester F.87-90° conduit à un glycol, F.103°, identique à celui que fournit la réduction de la lactone F.125-129°.

Réduction de la lactone F.134° par LiAlH₄.

0,100 g de lactone F.125-129°, en solution dans 2 cm³ d'éther anhydre, sont versés dans une solution de 0,100 g de réactif dans 7 cm³ d'éther. Après une demi-heure on verse sur de la glace, on acidifie avec de l'acide sulfurique dilué et on épuise à l'éther. On isole 0,098 g de produit qui, après recristallisation dans l'alcool aqueux, l'acétone, puis le dioxane, fournissent 0,053 g de produit F.101-103°.

Trouvé : C 76,25 % H 11,25 % "H+" 0,77 %

Calculé pour C₁₇H₃₀O₂ : C 76,64 % H 11,35 % "H+" 0,76 %

Oxydation perbenzoïque de la lactone F.134°.

A 0,100 g de lactone F.125-129° en solution dans 3 cm³ de chloroforme on ajoute 1 cm³ d'une solution d'acide perbenzoïque normal. Après le traitement habituel on obtient un produit cristallisé qui, purifié par recristallisation dans le benzène, puis le mélange acétate d'éthyle-alcool, donne F.200-202°.

Trouvé : C 73,38 % H 9,56 %

Calculé pour C₁₇H₂₆O₃ : C 73,34 % H 9,41 %

Saponification de l'époxyde F.202°.

A 0,020 g d'époxyde F.200-202° sont saponifiés par 0,5 cm³ de potasse hydroalcoolique normale à l'ébullition pendant 30 minutes. Le produit est entièrement saponifiable et, après acidification de la solution alcaline et épuisement à l'éther on isole une huile épaisse qui, après quelques secondes de chauffage au bain-marie, se transforme en produit F.202, identique au produit de départ.

Oxydation chromique de la lactone F.134°.

A 0,282 g de lactone en solution dans 2 cm³ d'acide acétique on ajoute 0,249 g de CrO₃ en solution dans 8 cm³ d'acide acétique. On laisse en contact 36 heures à 20°. Après le traitement habituel on isole 0,296 g de produit neutre qui est chromatographié sur 9 g d'alumine (activité I). Pour chaque élution on a employé 30 cm³ de solvant.

1) Ether de pétrole + 50 % benzène	0,001
2) Ether de pétrole + 75 % benzène	0,010
3) Benzène	0,065
4) Benzène + 5 % éther	0,053
5) Benzène + 10 % éther.. .. .	0,098
6) Benzène + 25 % éther.. .. .	0,032
7) Benzène + 50 % éther.. .. .	0,012
8) Ether.. .. .	trace
	0,270

Après cristallisation dans l'alcool, les fractions 2, 3 et 4 ont fourni l'époxyde F.200-202° (pas de dépression du point de fusion par mélange avec le produit obtenu par oxydation perbenzoïque de la lactone F.134°).

Après recristallisation dans le benzène, le dioxane aqueux et le dioxane additionné de cyclohexane, la fraction C fournit 0,023 g de cristaux F.185-187°.

Trouvé : C 73,91 % H 8,69 %

Calculé pour C₁₇H₂₄O₃ : C 73,88 % H 8,75 %

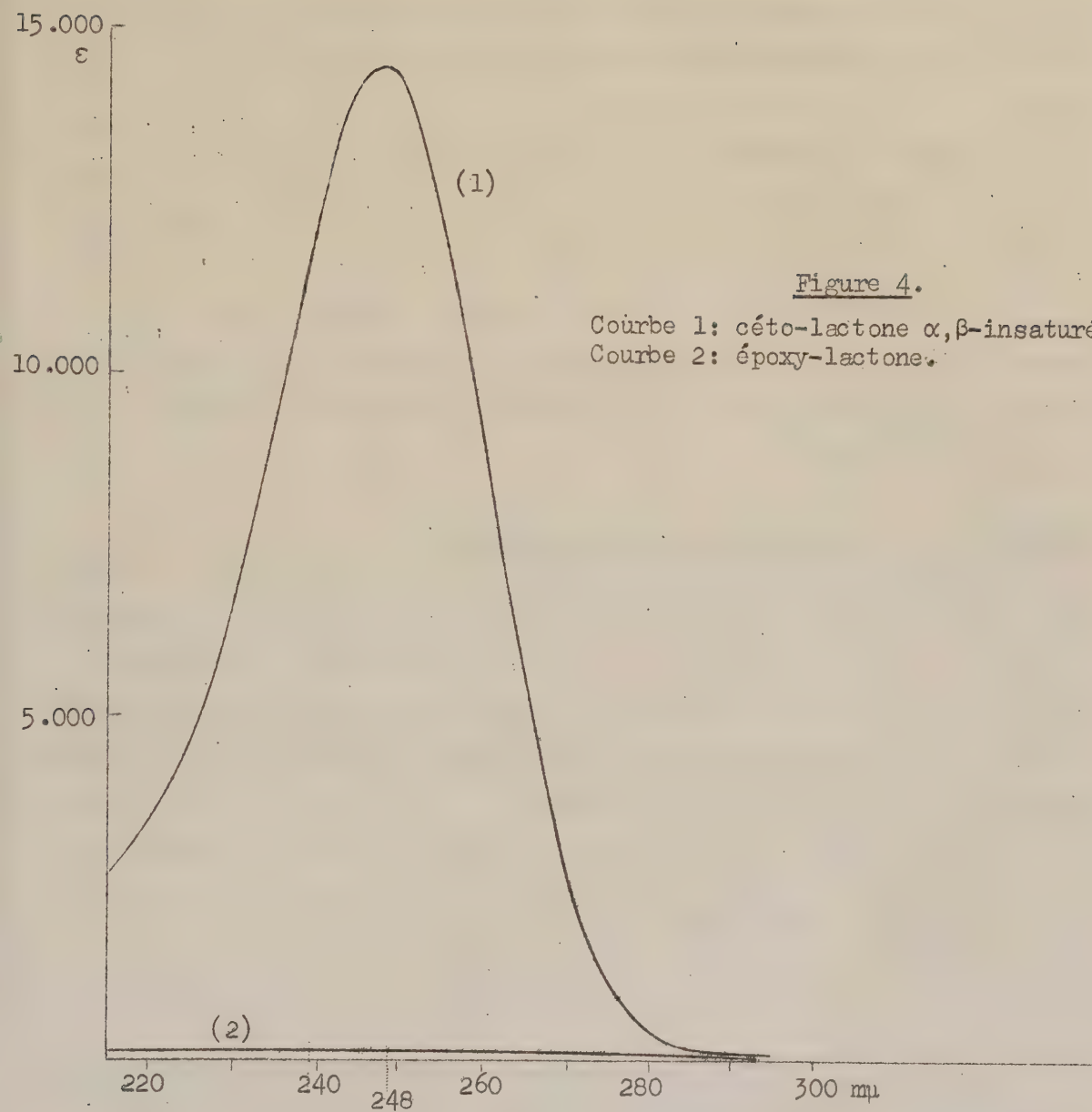


Figure 4.

Courbe 1: céto-lactone α, β -insaturée.
 Courbe 2: époxy-lactone.

Le spectre ultraviolet de la céto-lactone, ainsi que celui de l'époxy-lactone, sont représentés par la figure 4 (voir ci-dessus).

Le spectre U.V. de la fraction 5 (λ_{max} 248 mμ, $\epsilon = 5000$) montre qu'elle contient de la cétolactone F.187°. Celle-ci n'a pas été isolée. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, puis dans le mélange

acétone-alcool on isole à partir de la fraction 5 un produit F.195-200°, dont le point de fusion n'est pas abaissé par le mélange avec l'époxyde F.202°.

L'oxydation chromique a été effectuée sur la lactone pure, F.132-134°: 0,041 g de lactone en solution dans 0,3 cm³ d'acide acétique sont additionnés de 0,12 cm³ d'une solution à 10 % d'acide chromique dans l'acide acétique. On traite comme précédemment, et on isole 0,014 g de produit neutre dont le spectre U.V. présente un maximum à 248 mμ ($\epsilon = 3250$). Après plusieurs recristallisations du produit brut dans l'acétate d'éthyle, puis dans l'alcool additionné de chloroforme, on isole 0,006 g d'époxyde F.198-202°.

Réduction de la cétolactone F.187° par LiAlH_4 .

0,073 g de cétolactone en solution dans 2 cm³ d'éther sont versés dans une solution de 0,050 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Après le traitement habituel on isole 0,060 g de produit cristallisé, insoluble dans l'éther de pétrole ou les mélanges éther de pétrole-benzène. On le chromatographie sur 1 g d'alumine (activité II). Pour chaque élution on a employé 10 cm³ de solvant.

1)	Cyclohexane + 50 % benzène ..	0,005
2)	Benzène	0
3)	Benzène + 50 % éther	0
4)	Ether	0,024
5)	Ether	<u>0,027</u>
		0,056

Les fractions 4 et 5 sont réunies et recristallisées dans le dioxane aqueux, puis dans l'acétate d'éthyle additionné de cyclohexane. On obtient 0,040 g de produit F.114-116°.

Trouvé	:	C 72,19 %	H 10,61 %
Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3$	:	C 72,30 %	H 10,71 %

Essai d'oxydation du triol F.116° par l'acide periodique.

L'oxydation a été effectuée selon le procédé habituel (voir par

exemple [168])). L'essai a été fait comparativement sur 0,014 g de triol F.114-116°, sur un blanc, et sur l'acide aleuritinique (0,027 g)

($\text{HO}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_5-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$) employé comme témoin.

L'acide arsénieux a été ajouté après un contact de 12 heures à la température ordinaire. On a observé les valeurs suivantes pour la consommation d'iode en solution décinormale:

blanc : 2,65 cm³

triol : 2,60 cm³

témoin: 4,60 cm³ (calculé: 4,41 cm³)

Le produit de la réaction sur le triol est épuisé à l'éther. On isole 0,010 g de produit amorphe, qui cristallise après qu'on l'a amorcé avec le triol de départ. Après recristallisation dans le mélange dioxane-éther de pétrole, puis dans le mélange benzène-éther de pétrole on obtient 0,003 g de produit F.112-116°, dont le mélange avec le triol de départ fond sans dépression.

Déshydratation du triol F.116 en oxyde.

0,024 g de triol sont introduits dans une boule avec 0,001 g d'acide β -naphtalène-sulfonique. On chauffe quelques minutes à 100°, puis on distille sous 0,1 mm (température du bain d'air: 120°). L'huile incolore obtenue est soumise à une nouvelle distillation.

Trouvé : C 83,01 % H 11,01 %

Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}$: C 82,87 % H 10,64 %

Déshydratation de l'hydroxy-ester F.90° par l'isocyanate de phényle.

0,500 g d'ester F.85-90° sont dissous dans 7 cm³ d'isocyanate de phényle. On chauffe à 100° pendant 2 heures, puis on évapore sous vide l'isocyanate de phényle. On ajoute 20 cm³ d'éther de pétrole et on filtre pour éliminer la diphénylurée. Après évaporation de l'éther de pétrole on obtient un produit huileux, neutre, qu'on saponifie par la potasse hydroalcoolique normale. La fraction insaponifiable est constituée essentiellement par de la diphénylurée. On obtient 0,425 g de

fraction acide qui cristallise rapidement. On recristallise dans le benzène additionné de cyclohexane, puis dans l'alcool aqueux, et enfin dans le dioxane additionné d'acétone. On a alors 0,314 g d'acide F.131-133°.

Trouvé : C 78,07 % H 9,77 %

Calculé pour $C_{17}H_{26}O_2$: C 77,82 % H 9,99 %

Poids d'équivalence par titration trouvé: 270

Calculé pour $C_{17}H_{26}O_2$: 262

Le spectre ultraviolet de cet acide est représenté par la figure 5.

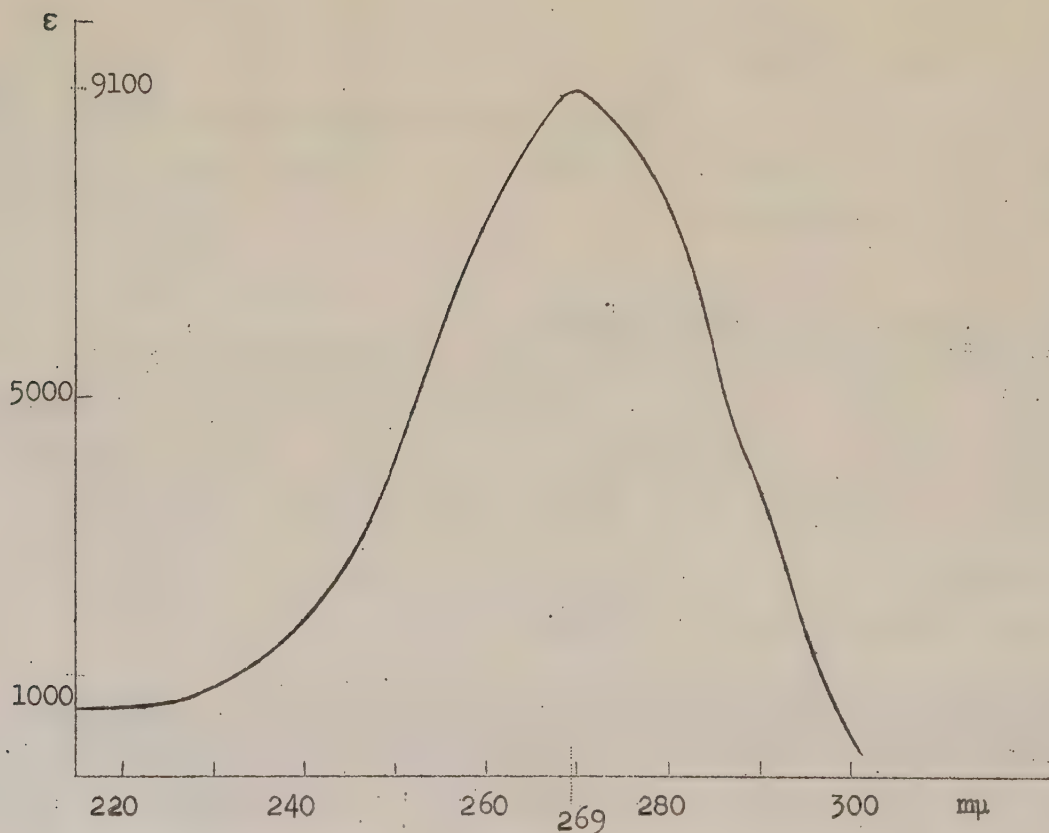


Figure 5.

Spectre U.V. de l'acide diénique F.133°.

Réduction de l'acide F.133° par $LiAlH_4$.

0,014 g d'acide dans 0,5 cm³ d'éther sont ajoutés à une solution

de 0,015 g de LiAlH_4 dans 1 cm³ d'éther. On isole 0,010 g de produit neutre, amorphe.

Le spectre U.V. de ce produit présente un maximum à 269 mμ ($\epsilon = 8700$).

Transformation de l'acide F.133° en lactone F.134°.

0,040 g d'acide F.131-133° sont chauffés avec 0,5 cm³ d'acide formique à 100° pendant 15 minutes. On chasse l'acide formique sous vide, on ajoute quelques gouttes d'eau, on reprend par l'éther, on lave la solution éthérée avec une solution de soude à 1 %. On isole 0,034 g de fraction neutre qu'on saponifie par la potasse hydroalcoolique normale. On sépare ainsi 0,003 g d'insaponifiable et 0,030 g de lactone cristallisée qui, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, le benzène et l'alcool aqueux fournit 0,020 g de lactone F.124-128°. Mélange avec la lactone F.128-130°: F.124-130°.

Déshydrogénation de l'acide F.133° par le sélénium.

0,840 g d'acide F.131-133° sont enfermés dans un tube scellé avec 0,300 g de sélénium. On chauffe pendant 10 heures entre 300° et 320°.

On reprend le résidu par l'éther de pétrole, on filtre la solution et, après évaporation du solvant, on obtient 0,360 g d'huile qu'on distille dans l'appareil de Craig sous 14 mm. La température du bain d'huile étant maintenue à 185° on isole deux fractions: 1) 0,070 g et 2) 0,103 g.

Ces deux fractions sont des huiles incolores et fluides. Aucune de ces deux fractions ne donne de picrate avec une solution alcoolique d'acide picrique.

Fraction 1.

Trouvé :	C 89,00 %	H 10,42 %
Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}$:	C 89,04 %	H 10,96 %

Le spectre U.V. de cet hydrocarbure est représenté par la courbe I de la figure 6 (voir page 117).

Le résidu de la distillation dans l'appareil de Craig est transvasé dans une boule et distillé sous 14 mm. On obtient ainsi 0,073 g d'huile, E.140° (température du bain d'air).

Cette huile est versée dans une solution alcoolique saturée contenant 0,080 g d'acide picrique. Après quelques minutes la solution se colore en rouge vif, puis, après quelques heures, des cristaux rouges se déposent. Après essorage on obtient une très petite quantité de cristaux pâteux qui n'ont pas pu être purifiés par recristallisation.

Action de l'acide sulfurique dans l'éthanol sur la lactone F.134°.

A 0,400 g de lactone F.129-131° en solution dans 15 cm³ d'éthanol absolu on ajoute 0,7 cm³ d'acide sulfurique et on chauffe à reflux pendant 30 heures. Après refroidissement on verse sur de la glace et on épuise à l'éther, puis on lave la solution éthérée avec une solution de soude à 1 %, puis à l'eau jusqu'à neutralité. On isole 0,417 g de produit neutre, qu'on saponifie par la potasse hydroalcoolique normale. On sépare ainsi 0,126 g d'insaponifiable et 0,278 g d'acide huileux. Ce dernier cristallise après amorçage avec l'acide F.133° obtenu par déshydratation de l'hydroxy-ester F.90° par l'isocyanate de phényle. Après plusieurs recristallisations on obtient 0,180 g de ce même acide, F.131-133° (le point de fusion n'est pas abaissé par mélange des deux produits).

La fraction insaponifiable est chromatographiée sur 4 g d'alumine (activité I). Pour chaque élution on a employé 30 cm³ de solvant.

1) Ether de pétrole	0
2) Ether de pétrole	0,080
3) Ether de pétrole	0
4) Ether de pétrole + 20 % benzène ..	0,040
5) Ether de pétrole + 50 % benzène ..	<u>0</u>
	0,120

La fraction 4 donne une réaction Legal fortement positive, tandis que la fraction 2 donne une réaction de Legal négative.

La fraction 2 est distillée dans une boule: E.140° (température du bain d'air) sous 14 mm.

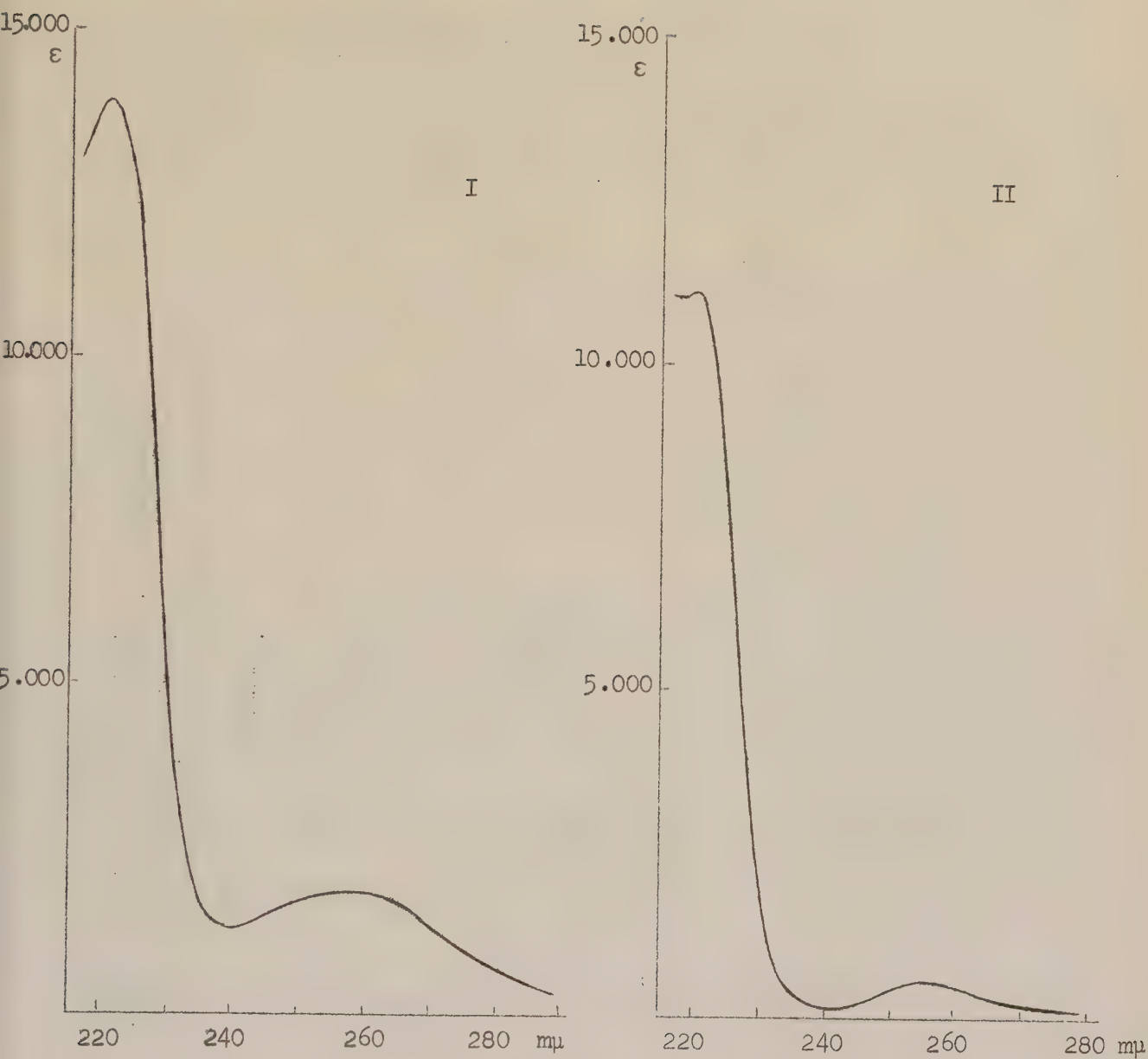


Figure 6.

Courbe I : Spectre U.V. de l'hydrocarbure obtenu par déshydrogénation par le sélénium de l'acide F.133°.

Courbe II: Spectre U.V. de l'hydrocarbure obtenu par déshydratation par l'acide sulfurique de la lactone F.134°.

Trouvé :	C 88,80; 89,15 %	H 10,60; 11,09 %
Calculé pour $C_{15}H_{22}$:	C 89,04 %	H 10,96 %
Calculé pour $C_{16}H_{24}$:	C 88,82 %	H 11,18 %

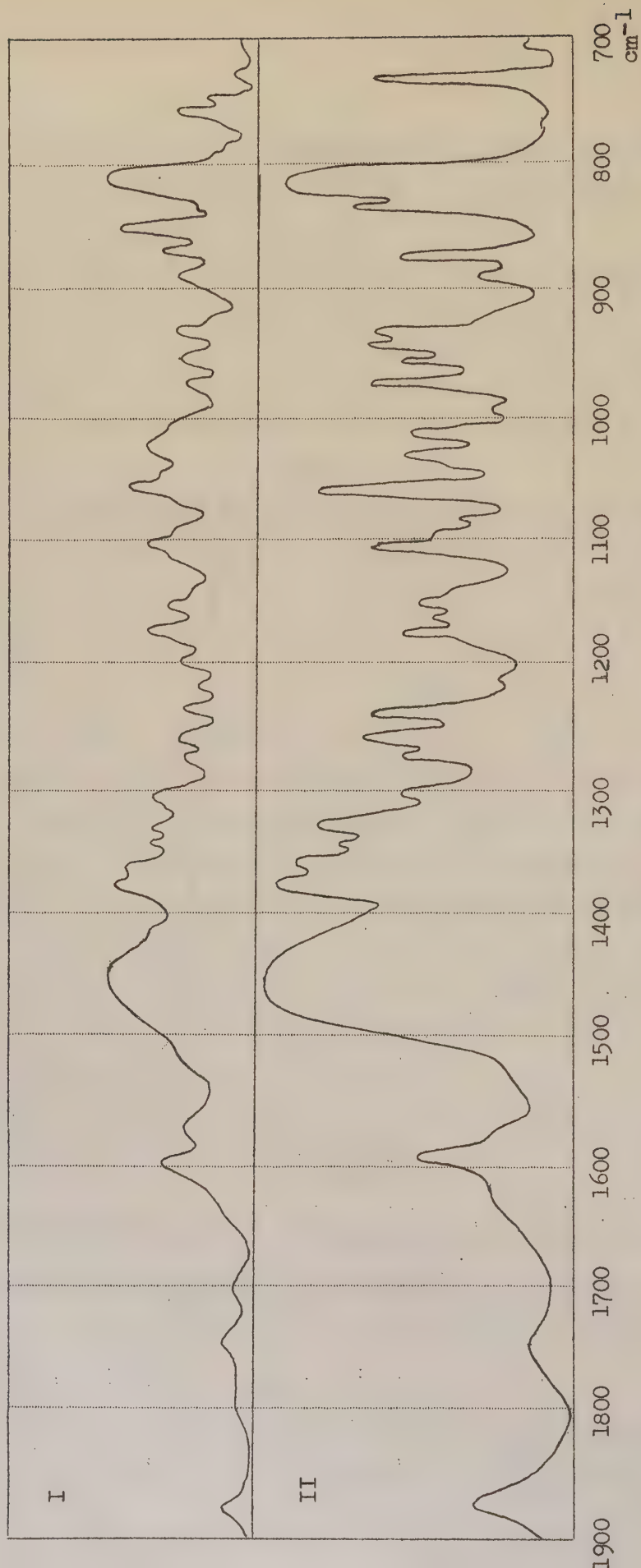


Figure 7.

- I. Spectre infrarouge de l'hydrocarbure obtenu à partir de la lactone F.134°.
- II. Spectre infrarouge du diméthyl-1,6 isopropyl-4 tétrahydro-5,6,7,8 naphtalène.

Le spectre ultraviolet de cet hydrocarbure est représenté par la courbe II de la figure 6 (voir page 117).

La figure 7 (ci-contre) montre la comparaison des spectres infrarouges de cet hydrocarbure et de celui du diméthyl-1,6 isopropyl-4 tétra-hydro-5,6,7,8 naphthalène.

Oxydation de l'hydroxy-acide F.130° par l'acide chromique dans la pyridine.

0,085 g d'acide sont dissous dans 0,8 cm³ de pyridine. On ajoute 0,070 g de CrO₃ en suspension dans 0,7 cm³ de pyridine (pour la préparation de cette suspension voir [159]). On laisse en contact pendant 6 heures à 20°, puis on ajoute 0,050 g de bisulfite en solution dans 0,2 cm³ d'eau. Après quelques minutes on épuise à l'éther et on sépare, par épuisement par une solution de soude à 1 %, 0,050 g d'acide et 0,034 g de fraction neutre.

Le spectre U.V. de la fraction neutre présente un maximum à 248 mμ ($\epsilon = 3000$). Après plusieurs recristallisations dans l'alcool, l'acétate d'éthyle et l'acétone on isole à partir de cette fraction 0,017 g de produit F.197-202°, identifié par l'épreuve du point de fusion de mélange avec l'époxyde F.202°.

Après recristallisation dans l'alcool aqueux la fraction acide a fourni 0,043 g de lactone F.127-130°, identifiée par l'épreuve du point de fusion de mélange avec la lactone F.134°.

Oxydation de l'hydroxy-acide F.130° par le permanganate de potassium.

0,087 g de l'hydroxy-acide sont dissous dans 3,1 cm³ d'une solution aqueuse de potasse décimale. Cette solution est chauffée au bain-marie bouillant et on ajoute goutte à goutte, en agitant, une solution de 0,300 g de MnO₄⁻K dans 6 cm³ d'eau. L'addition dure un quart d'heure et on chauffe encore un quart d'heure après la fin de cette addition. Après refroidissement on ajoute une solution de bisulfite pour décolorer la solution restée violette, puis on acidifie et on épuise à l'éther, et on sépare, par lavage de la solution étherée avec une solution de soude à 1 %, 0,038 g de fraction neutre cristallisée et 0,070 g de fraction acide

amorphe.

Le spectre U.V. de la fraction neutre présente un maximum à 248 mμ ($\epsilon = 5000$). Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, l'alcool, puis l'acétone, cette fraction a fourni 0,014 g de produit F.198-202° identifié par l'épreuve du point de fusion de mélange avec l'époxyde F.202°.

La fraction acide est chauffée pendant 5 minutes à 70°, puis remise en solution étherée. La solution étherée est épuisée par une solution de soude à 1 %. On n'isole pas de partie neutre et on récupère 0,063 g de fraction acide amorphe.

Cette fraction acide est insoluble dans l'éther de pétrole et le cyclohexane, peu soluble dans le benzène, un peu soluble dans l'éther et soluble dans l'alcool.

La réaction au tétranitrométhane est négative.

La réaction de Legal est positive mais aucun dérivé de la fonction cétone n'a pu être obtenu (dinitrophénylhydrazone, semi-carbazone).

Poids d'équivalence par titration: 330

Calculé pour $C_{17}H_{26}O_6$: 326

0,048 g d'acide sont estérifiés par le diazométhane, et l'ester méthylique obtenu est chromatographié sur 2 g d'alumine (activité II). Pour chaque élution on a employé 20 cm³ de solvant.

1)	Benzène	0,005
2)	Benzène	0
3)	Benzène + 5 % éther	0,003
4)	Benzène + 25 % éther	0,006
5)	Benzène + 50 % éther	0,008
6)	Ether	0,009
7)	Ether + 10 % éthanol	0,001
8)	Ether + 20 % éthanol	0
9)	Ether + 2 % acide acétique ..	0,002
10)	Ether + 5 % acide acétique ..	<u>0,001</u>

0,035

Les fractions 4, 5 et 6 sont réunies et distillées dans une boule: E.160° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 64,37 % H 8,49 %

Calculé pour $C_{18}H_{28}O_6$: C 63,51 % H 8,29 %

Lactone F.222 (IX).Analyses.

Trouvé : C 77,69 % H 10,21 %

Calculé pour $C_{17}H_{26}O_2$: C 77,82 % H 9,99 %

Poids moléculaire (selon Rast), trouvé: 234

Calculé pour $C_{17}H_{26}O_2$: 262

Le spectre ultraviolet de cette lactone est représenté par la figure 8. (voir ci-dessous) et son spectre I.R. par la figure 9 (voir page 122).

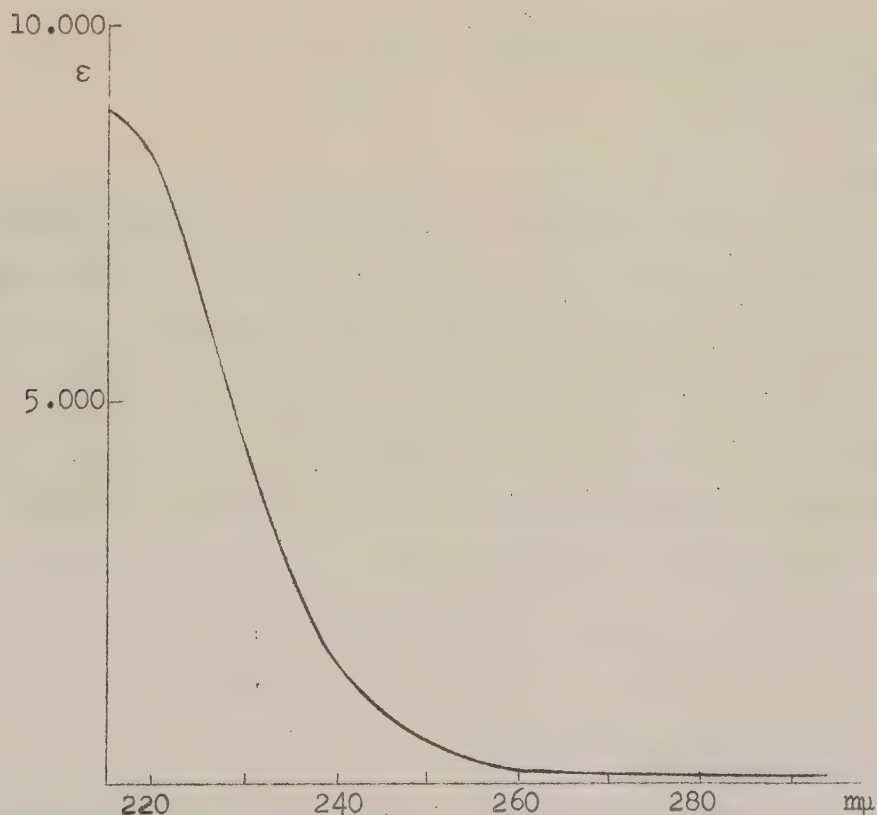


Figure 8.

Spectre U.V. de la lactone F.222°.

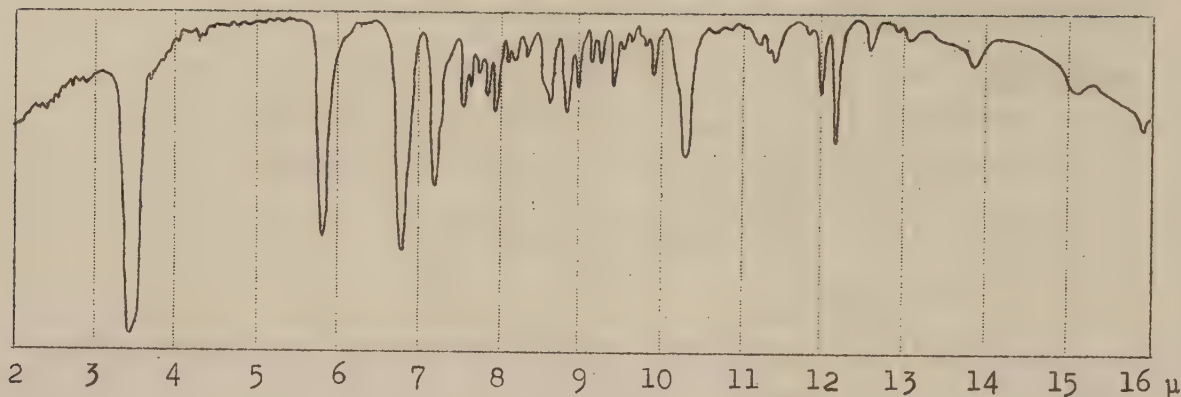


Figure 9.

Spectre infrarouge.

Réaction au tétranitrométhane: négative.Réaction de Legal: faiblement positive.Ozonisation.

0,080 g de lactone en solution dans 4 cm³ de tétrachlorure de carbone sont ozonisés pendant 7 heures à 0°. On chasse le tétrachlorure de carbone, et on chauffe le résidu pendant une heure avec 2 cm³ d'eau contenant 3 gouttes de perhydrol. On obtient 0,026 g de fraction neutre et 0,045 g de partie acide. Cette dernière est saponifiée par la potasse, et la fraction acide ainsi obtenue (LXXV)(0,030 g) est estérifiée par le diazométhane. L'ester méthylique est distillé dans une boule: E.140° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 71,81 % H 10,07 %

Calculé pour C₁₆H₂₈O₃ : C 71,60 % H 10,52 %

Hydrogénation catalytique.

0,020 g de lactone en solution dans 1 cm³ d'acide acétique sont agités pendant 10 heures, en présence de 0,007 g de PtO₂, à 120° sous une pression d'hydrogène de 170 kg.

Le produit d'hydrogénation est chromatographié sur 1 g d'alumine (activité I). Pour chaque élution on a employé 20 cm³ de solvant.

1) Ether de pétrole + 5 % benzène	0,010 g
2) Ether de pétrole + 10 % benzène	0
3) Ether de pétrole + 20 % benzène	0
4) Ether de pétrole + 50 % benzène	0,004 g
5) Benzène	0,003 g

La fraction 4 est recristallisée dans l'alcool aqueux, puis dans l'acétate d'éthyle additionné d'éther de pétrole. On obtient 0,001 g de cristaux F.140-143°. Mélange avec l'ambreinolide racémique: pas d'abaissement du point de fusion.

La fraction 1 est recristallisée dans l'alcool aqueux, puis dans l'acétone aqueux. On obtient 0,005 g de cristaux F.84-85°.

Trouvé : C 81,60 % H 12,38 %

Calculé pour $C_{17}H_{30}O$: C 81,53 % H 12,08 %

Hydroxy-acide F.185°.

Analyses.

Trouvé : C 72,64 % H 10,13 % "H⁺" 0,71 %

Calculé pour $C_{17}H_{28}O_3$: C 72,82 % H 10,07 % "H⁺" 0,70 %

Poids d'équivalence par titration: 288

Calculé pour $C_{17}H_{28}O_3$: 290

Transformation en lactone.

0,025 g d'acide sont chauffés à 100° pendant une demi-heure avec de l'anhydride acétique.

On obtient un produit neutre, huileux, qui, par saponification par la potasse hydroalcoolique normale redonne l'acide de départ, F.183-185°.

Acides non lactonisables (H).*

23 g d'acides non lactonisables par l'acide formique sont estérifiés

* voir tableau V, page 90.

par chauffage pendant 7 heures avec 200 cm³ de méthanol absolu additionné de 5 cm³ d'acide sulfurique concentré. Après le traitement habituel on sépare 1,4 g d'acide non estérifié (fortement résinifié) et 22,8 g d'ester. Cet ester est chromatographié sur 600 g d'alumine Woelm. On a employé 1000 cm³ de solvant pour chaque élution.

1) Ether de pétrole	0	21) Benzène	0,353
2) Ether de pétrole	0,054	22) Benzène	0,407
3) Ether de pétrole	0,214	23) Benzène	0,187
4) Ether de pétrole	0,169	24) Benzène + 2 % éther	0,521
5) Ether de pétrole	0,277	25) Benzène + 2 % éther	0,395
6) Ether de pétrole	0,194	26) Benzène + 10 % éther	0,416
7) Ether de pétrole	0,073	27) Benzène + 10 % éther	0,480
8) Ether de pétrole	0,064	28) Ether	2,134
9) Ether de pétrole	0,074	29) Ether	2,540
10) Ether de pétrole	0,056	30) Ether	0,405
11) Eth.d.pétr.+5% benz.	0,165	31) Ether	0,500
12) Eth.d.pétr.+5% benz.	0,165	32) Ether	traces
13) Eth.d.pétr.+5% benz.	0,138	33) Ether + 5 % éthanol	0,270
14) Eth.d.pétr.+10% benz.	0,142	34) Ether + 10% éthanol	traces
15) Eth.d.pétr.+10% benz.	0,193	35) Ether + 3 % ac.acét.	6,660
16) Eth.d.pétr.+20% benz.	0,185	36) Ether + 5 % ac/acét.	1,939
17) Eth.d.pétr.+20% benz.	0,157	37) Ether + 5 % ac.acét.	0,404
18) Eth.d.pétr.+20% benz.	0,160	38) Ether + 5 % ac.acét.	0,485
19) Eth.d.pétr.+50% benz.	0,196	39) Ether + 5 % ac.acét.	0,193
20) Eth.d.pétr.+50% benz.	0,124	40) Ether + 5 % ac.acét.	traces
			22,078

Toutes les fractions sont restées huileuses. Seules les premières fractions (jusqu'à 10) sont des huiles incolores, assez fluides.

A partir de la fraction 11 une coloration jaune apparaît, et s'intensifie jusqu'à devenir brune pour la fraction 21. A partir de cette dernière, toutes les fractions sont visqueuses, colorées en brun foncé, et contiennent une forte proportion de résine qui peut être éliminée par des distillations successives dans des boules.

Quelques fractions ont été analysées, après distillation dans des boules, sous 0,1 mm (la température d'ébullition indiquée est celle du bain d'air).

<u>Fraction 3</u>	E. 110°/01 mm	$d_4^{19} = 1,016$	$n_D^{19} = 1,5990$
Trouvé:	C 78,04 % H 10,33 %	R.M. 81,28	

Fraction 5 E.120°/0,1 mm $d_4^{18} = 0,994$ $n_D^{18} = 1,4970$

Trouvé: C 78,17 % H 10,26 % R.M. 81,35

Fractions 11+12 E.150°/0,1 mm $d_4^{18} = 1,022$ $n_D^{18} = 1,5114$

Trouvé: C 78,13 % H 10,17 % R.M. 81,64

Fraction 19 E.160°/0,1 mm

Trouvé: C 77,47 % H 10,16 %

Fraction 22 E.180°/0,1 mm

Trouvé: C 75,44 % H 9,76 %

Fraction 28 E.180°/0,1 mm

Trouvé: C 73,68 % H 9,78 % "H+" 0,35 %

Calculé pour $C_{18}H_{28}O_2$: C 78,21 % H 10,21 % R.M. 81,64 (pour deux doubles liaisons)
 $C_{18}H_{30}O_3$: C 73,43 % H 10,27 % "H+" 0,34 %

Les fractions 3, 5, 11 et 28 ont été saponifiées par la potasse hydroalcoolique normale à l'ébullition. Chaque essai a été effectué sur 0,020 g d'ester. Toutes les fractions sont entièrement saponifiables. Aucune fraction acide n'a cristallisé.

Oxydation perphtalique de la fraction 5.

0,042 g d'ester sont additionnés de 1 cm³ d'une solution étherée 0,6 N d'acide perphtalique.

On laisse en contact pendant 4 jours, on dilue à l'éther et on épuise avec une solution de soude à 1 %. Après évaporation de l'éther on obtient 0,043 g d'huile incolore qu'on distille dans une boule: E.130° (température du bain d'huile) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 74,18 % H 9,74 %

Calculé pour $C_{18}H_{28}O_3$: C 73,93 % H 9,65 %

Oxydation chromique de la fraction 5.

A 0,200 g d'ester en solution dans 2 cm³ d'acide acétique on ajoute 0,350 g d'acide chromique en solution dans 8 cm³ d'acide acétique. Après 48 heures la solution a gardé une coloration brune. On détruit l'excès

d'oxydant par addition de méthanol puis, après le traitement habituel, on isole 0,037 g de fraction acide et 0,178 g de fraction neutre.

La fraction neutre, qui donne avec l'hypobromite et la pyridine (réaction d'Adachi) une coloration très intense est saponifiée par contact à 20° pendant 2 heures avec une solution de potasse hydroalcoolique normale. Le produit est entièrement saponifiable et on obtient ainsi 0,153 g d'acide, qui est distillé dans une boule: E.180° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 71,29 % H 8,45 %

Calculé pour $C_{14}H_{20}O_3$: C 71,16 % H 8,53 %

Poids d'équivalence par titration : 252

Calculé pour $C_{14}H_{20}O_3$: 236

Essais d'isomérisation de la fraction 6.

1) Par l'acide sulfurique.

0,090 g d'acide provenant de la saponification de la fraction 6 sont dissous dans 1 cm³ d'acide formique additionné de 0,1 cm³ d'acide sulfurique, et la solution est laissée à 20° pendant 24 heures. On ajoute alors, en refroidissant, une solution de potasse à 5 % en quantité suffisante pour neutraliser l'acide sulfurique et une partie de l'acide formique. Puis on épuise à l'éther, on lave la solution étherée à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther on obtient une huile jaunée dont le spectre U.V. est le même que celui du produit de départ (pas de maximum entre 215 et 300 mμ).

2) Par la potasse.

0,100 g d'acide provenant de la saponification de la fraction 6 sont chauffés pendant 8 heures à 150° avec 10 cm³ d'éthylène glycol contenant 2 g de potasse. Après refroidissement, on verse dans l'eau, on acidifie, on épuise à l'éther et on lave la solution étherée à l'eau jusqu'à neutralité. On isole 0,087 g d'acide, dont le spectre U.V. est

semblable à celui du produit de départ (pas de maximum entre 215 et 300 m μ).

Hydrogénation des fractions 3 + 4.

0,370 g d'acide provenant de la saponification des fractions 3 et 4 sont dissous dans 4 cm 3 d'acide acétique et agités pendant 4 heures avec 0,024 g de PtO $_2$ à 100° sous une pression d'hydrogène de 120 kg. Le produit de l'hydrogénation, isolé à la manière habituelle, est entièrement soluble dans une solution de soude à 1 %. Cet acide est estérifié par le diazométhane, et l'ester méthylique est chromatographié sur 15 g d'alumine (activité I). Pour chaque élution on a employé 50 cm 3 de solvant.

1)	Ether de pétrole	0,163
2)	Ether de pétrole	0,065
3)	Ether de pétrole	0,033
4)	Ether de pétrole + 5 % benzène	0,035
5)	Ether de pétrole + 10% benzène	0,023
6)	Ether de pétrole + 20% benzène	0,030
7)	Ether de pétrole + 50% benzène	0,011
8)	Benzène	<u>traces</u>
		0,360

La fraction 1 est distillée dans une boule: E.120° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 77,64 % H 10,60 %

Calculé pour C $_{18}$ H $_{30}$ O $_2$: C 77,65 % H 10,86 %

La réaction avec une solution de tétranitrométhane est positive.

Le spectre U.V. du produit d'hydrogénation (fraction 1) ainsi que celui du produit de départ montre un maximum à 206 m μ (ϵ = 4000).

Oxydation chromique des fractions 3 + 4 hydrogénées.

A 0,144 g d'ester (fraction 1 de la chromatographie précédente) en solution dans 1 cm 3 d'acide acétique on ajoute 0,105 g de CrO $_3$ en solution dans 4 cm 3 d'acide acétique. Après 15 heures la solution a pris une coloration verte. Après le traitement habituel on isole 0,141 g de produit neutre qui a été distillé dans une boule: E.150° (température du

bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 70,43 % H 8,66 %

La réaction d'Adachi est négative.

Le spectre U.V. présente un maximum à 242 mμ ($\epsilon = 4000$).

0,130 g de ce produit ont été chromatographiés sur 5 g d'alumine (activité I). Pour chaque élution on a employé 10 cm³ de solvant.

1) Ether de pétrole	0,007
2) Ether de pétrole	0,014
3) Ether de pétrole + 5 % benzène	0,050
4) Ether de pétrole + 5 % benzène	0,026
5) Ether de pétrole + 10 % benzène	0,008
6) Benzène	<u>0,007</u>
	0,112

Le spectre U.V. de la fraction 3 présente un maximum à 242 mμ ($\epsilon = 5000$), ainsi que celui de la fraction 4 ($\epsilon = 7000$).

Fraction 4 : Trouvé : C 73,07 % H 9,33 %

Essais sur la fraction acide non lactonisable totale.

1) Essai de pyrolyse.

0,550 g d'acides non lactonisables (fraction totale) sont chauffés pendant 5 minutes à 200°, à la pression atmosphérique, puis distillés dans une boule sous 14 mm: E.200-230° (température du bain d'air). Il reste au fond de la boule 0,270 g de résine indistillable. Cette résine est entièrement soluble dans une solution de soude à 1 %.

Le distillat est dissous dans l'éther et la solution étherée est épuisée par une solution de soude à 1 %. On sépare ainsi 0,240 g d'acide et 0,025 g de produit neutre.

2) Essai de préparation d'une bromolactone.

A 0,555 g d'acides non lactonisables (fraction totale) en solution dans 20 cm³ d'acide acétique on ajoute 1 g d'acétate de sodium en solution dans 10 cm³ d'eau, puis 0,7 g de brome dans 10 cm³ d'acide acétique. On laisse en contact pendant 6 heures, puis on verse dans l'eau, on

épuise à l'éther, on lave la solution étherée plusieurs fois à l'eau, puis avec une solution de bisulfite de sodium et à nouveau à l'eau, et enfin on l'épuise par une solution de carbonate de sodium à 5 %. On sépare ainsi 0,315 g de fraction acide et 0,480 g de fraction neutre. Ces deux fractions sont des huiles brunes, instables: après 24 heures elles se sont transformées en masses charbonneuses.

2me Essai de fractionnement d'esters méthyliques d'acides non lactonisables.

124 g d'acides non lactonisables par l'acide formique, provenant de cyclisations diverses (effectuées sur le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle ou sur ses produits de déshydratation) sont estérifiées par chauffage pendant 3 heures avec 500 cm³ de méthanol absolu additionné de 10 cm³ d'acide sulfurique concentré. On obtient 7 g d'acide non estérifié (fortement résinifié) et 120 g de fraction neutre. Cette dernière est chromatographiée sur 1500 g d'alumine Woelm (activité I). Pour chaque élution on a employé 1500 cm³ de solvant.

1) Ether de pétrole 0	14) Ether 1,5
2) Ether de pétrole 19,5	15) Ether 0,8
3) Ether de pétrole 8	16) Ether 2,5
4) Ether de pétrole 4	17) Ether 3,5
5) Ether de pétrole 2,5	18) Ether + 5 % éthanol 0,7
6) Ether de pétrole 2	19) Ether + 5 % éthanol 4,5
7) Eth.d.pétr.+10% benzène.. 2	20) Ether + 5 % éthanol 3
8) Eth.d.pétr.+10% benzène.. 4	21) Ether + 10 % éthanol 1,5
9) Eth.d.pétr.+20% benzène.. 2,5	22) Ether + 5 % ac.acétique .. 0,5
10) Eth.d.pétr.+50% benzène.. 2	23) Ether + 5 % ac.acétique .. 25
11) Benzène 6,5	24) Ether + 5 % ac.acétique .. 6
12) Benzène + 10 % éther.. .. 7	25) Ether + 5 % ac.acétique .. 3
13) Ether.. .. . 5	26) Ether + 10 % ac.acétique.. 1
	118

Chacune des fractions 2, 6, 8, 11, 12 et 13 est distillée dans une boule (la température indiquée est celle du bain d'air).

Fraction 2 E.110°/0,1 mm

Trouvé: C 78,04 % H 10,33 %

Fraction 6 E.120°/0,1 mm

Trouvé: C 78,17 % H 10,26 %

Fraction 8 E.160°/0,1 mm

Trouvé: C 78,14 % H 10,27 %

Fraction 11 E.160°/0,1 mm

Trouvé: C 77,61 % H 10,07 %

Fraction 12 E.180°/0,1 mm

Trouvé: C 76,21 % H 10,07 %

Fraction 13 E.200°/0,1 mm

Trouvé: C 74,08 % H 9,99 %

Calculé pour $C_{18}H_{28}O_2$: C 78,21 % H 10,21 %

Calculé pour $C_{18}H_{30}O_3$: C 73,43 % H 10,27 %

Le spectre U.V. des fractions 2, 3, 6 et 8 ne montre aucun maximum entre 215 et 300 mμ; les spectres U.V. des fractions 11, 12 et 13 sont représentés par la figure 10 (voir ci-contre), et celui de la fraction 14, par la figure 11 (avant déshydratation: courbe 1; après déshydratation: courbe 2)(voir page 132).

Les fractions 2 à 6 ont été réunies et distillées dans un appareil correspondant à 40 plateaux théoriques:

1) E.105-109°/0,3 mm	3,007 g	$n_D^{23} = 1,4923$
2) E.104-106°/0,18 mm	10,842	$n_D^{23} = 1,4950$
3) E.106-113°/0,19 mm	8,409	$n_D^{23} = 1,5045$
4) E.110-113°/0,17 mm	4,296	$n_D^{23} = 1,5087$
5) E.113-114°/0,17 mm	1,350	
6) E.116-121°/0,17-0,20 mm	1,902	$n_D^{23} = 1,5120$

Fraction 1 Trouvé: C 77,13 % H 10,24 %

Fraction 2 Trouvé: C 77,67 % H 10,15 %

Fraction 3 Trouvé: C 78,25 % H 10,30 %

Fraction 4 Trouvé: C 78,00 % H 10,29 %

Fraction 6 Trouvé: C 78,03 % H 10,18 %

Calculé pour $C_{18}H_{28}O_2$: C 78,21 % H 10,21 %

Les spectres I.R. des fractions 3 et 4 sont nettement différents.

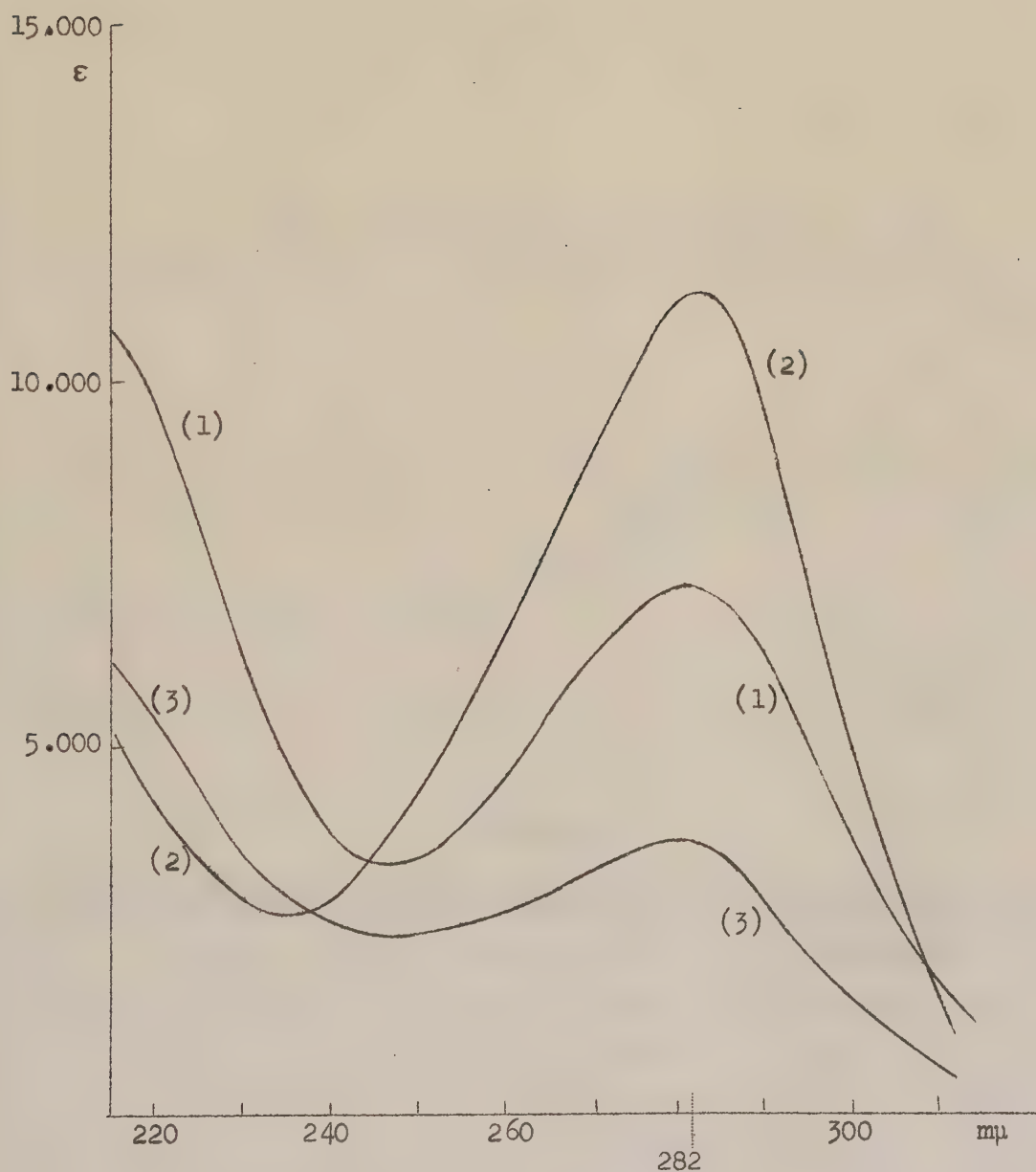


Figure 10.

Spectres d'absorption U.V. des fractions 11 (courbe 1), 12 (courbe 2) et 13 (courbe 3) d'esters méthyliques d'acides non lactonisables.

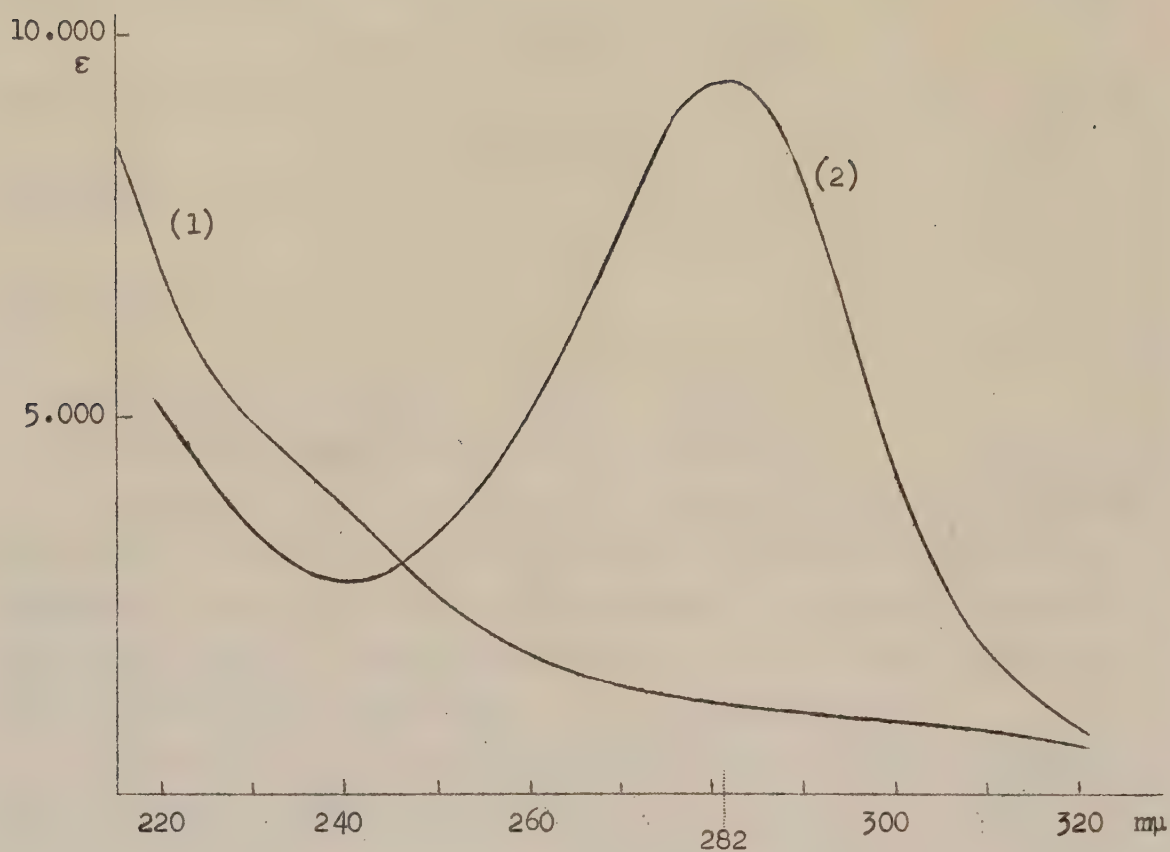


Figure 11.

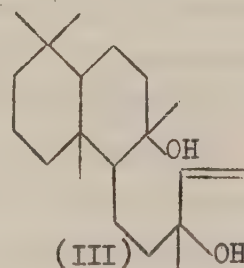
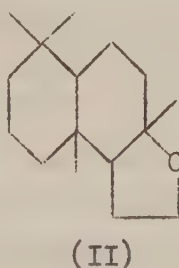
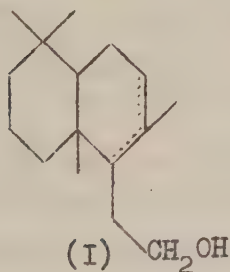
Spectres U.V. de la fraction 14 d'esters méthyliques d'acides non lactonisables (courbe 1) et de son produit de déshydratation (courbe 2).

* * *

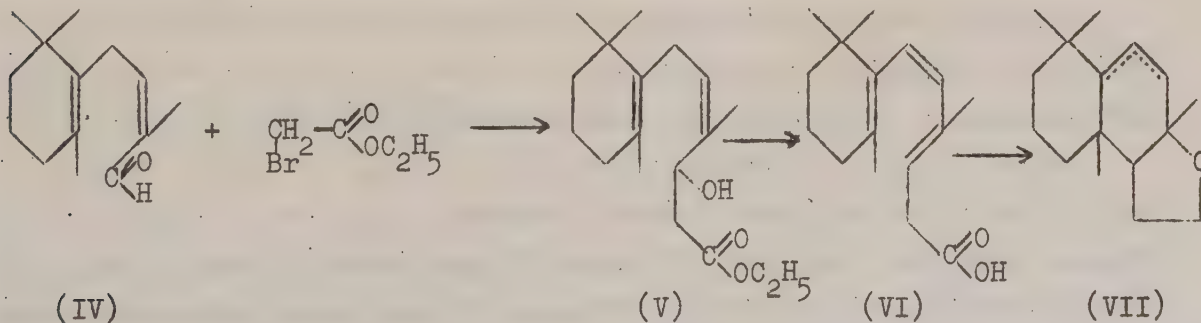
CHAPITRE IV

PREPARATION ET CYCLISATION DE L'ACIDEMETHYL-4 (TRIMETHYL-2',6',6' CYCLOHEXENYL)-6 HEXADIENE-2,4 OÏQUE.

Stoll et Hinder [15] ont montré que l'alcool bicyclohomofarnésique (I), ainsi que l'oxyde (II), qu'ils ont préparés à partir du sclaréol (III), possèdent tous deux une odeur ambrée.



Nous nous étions proposé de préparer l'oxyde insaturé (VII) afin de comparer son odeur à celle du produit saturé correspondant (II). La synthèse envisagée, ayant comme point de départ l'aldéhyde $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ (IV), peut être schématisée de la manière suivante:



Nos premiers essais [188] ont conduit à des résultats différents de ceux que nous avions escomptés, et nous n'avons pas poursuivi ce travail. Nous rapportons cependant quelques résultats, en raison des comparaisons qu'ils permettent avec ceux que nous avons obtenus dans la série du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (chapitre III).

A. Préparation de l'hydroxy-3 méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexène-1' yl-1')-6 hexène-4 oate d'éthyle.

Cet ester a été préparé par condensation selon Reformatzky du brom-acétate d'éthyle sur l'"aldéhyde C_{14} " (IV). La constitution de cet aldéhyde, qui doit son intérêt au fait qu'il est employé industriellement pour la synthèse de la vitamine A et qu'il est le point de départ de plusieurs synthèses dans la série des caroténoïdes, a fait l'objet de travaux qui ont établi la formule (IV)[169,170,171]. La réaction de Reformatzky a été effectuée en solution benzénique (selon [138]), et l'hydroxy-ester (V) a été isolé, après distillation, avec un rendement de 80 % par rapport à la théorie.

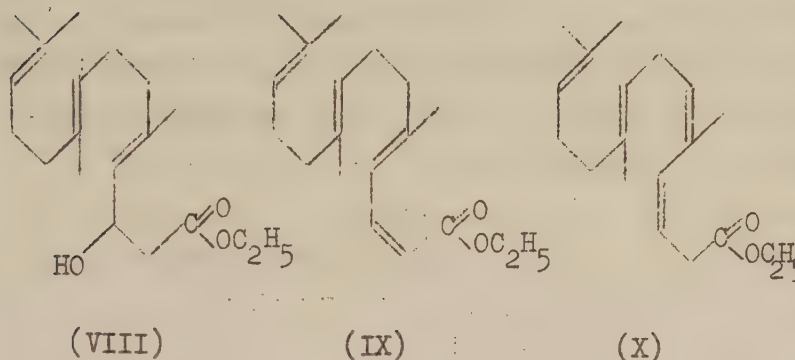
L'analyse du produit, ainsi que son spectre ultraviolet (pas de maximum entre 215 et 300 m μ) montrent que la distillation n'a provoqué aucune déshydratation (tandis que le β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle est déshydraté sous l'action de la chaleur et ne peut être distillé sans décomposition [voir chapitre III, page 41]).

B. Déshydratation de l'hydroxy-3 méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexényl)-6 hexène-4 oate d'éthyle.

Par chauffage de l'hydroxy-ester (V) avec une petite quantité d'acide β -naphtalène-sulfonique, on obtient un produit de déshydratation dont le spectre ultraviolet présente un maximum à 270 m μ ($\epsilon = 28.000$).

On sait que la déshydratation en milieu acide des esters β -hydroxylés fournit des mélanges d'esters insaturés en α,β et β,γ [145]. Nous avons montré (voir chapitre III, page 43) que la déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (VIII) par l'acide β -naphtalène-sulfonique

conduit au mélange d'esters insaturés (IX) et (X). On peut donc s'attendre



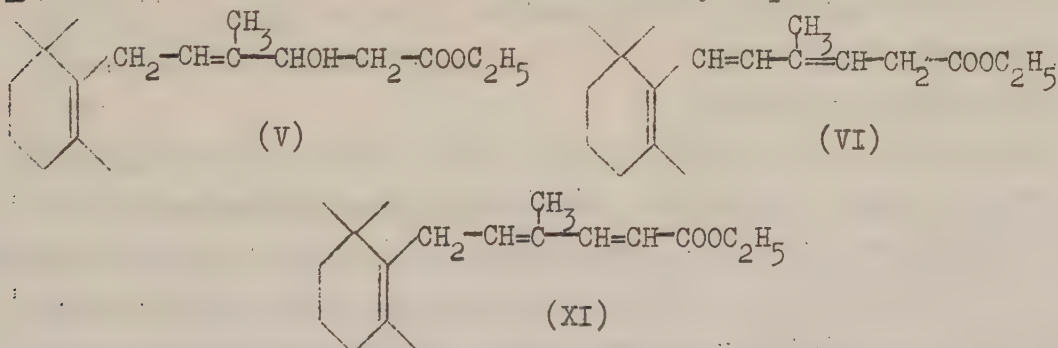
à obtenir, par déshydratation de l'esther (V), le mélange d'esters insaturés (VI) et (XI). Il est possible de calculer la position du maximum d'absorption du triène (VI), d'après la formule suivante, proposée par Fieser et Fieser [116]:

$$\lambda_{\max} = 214 + 5m + 30(n - 2) + 5e$$

m étant le nombre de substituants attachés au système polyénique,

n étant le nombre de doubles liaisons conjuguées,

e étant le nombre de doubles liaisons exocycliques.



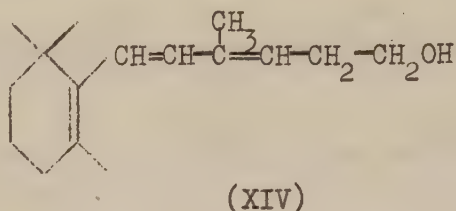
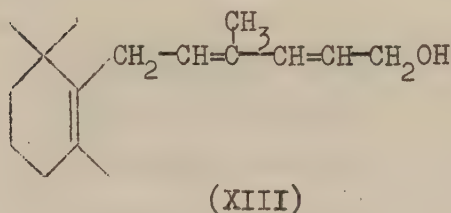
D'après ce calcul, la position du maximum d'absorption de l'esther (VI) serait à 269 mμ.

Mais, d'autre part, l'esther (XII), dont le chromophore correspond à celui de (XI), montre un maximum à 264 mμ [143]; étant donné que la

présence d'un substituant sur un système conjugué déplace le maximum d'absorption d'environ 5 mμ vers le vi-

sible [198], le maximum d'absorption à 270 mμ (observé dans le spectre U.V. du produit de déshydratation de l'esther (V)) est compatible avec la présence de l'un ou l'autre des esters (VI) ou (XI). La réduction du

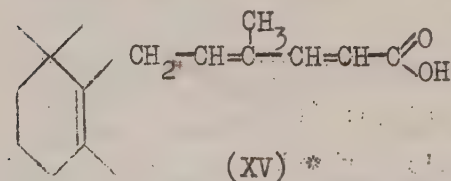
produit brut de déshydratation par LiAlH_4 permet de démontrer qu'en fait, les deux esters (VI) et (XI) sont présents dans le mélange: le spectre ultraviolet de l'alcool obtenu présente en effet un maximum à 235 mμ ($\epsilon = 17.500$) compatible avec la formule (XIII), et un maximum à 270 mμ ($\epsilon = 4500$) compatible avec la formule (XIV).



C. Préparation de l'acide méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexényl)-6 hexadiène-2,4 oïque.

La saponification du mélange d'esters insaturés fournit un mélange d'acides d'où on isole par cristallisation, un acide $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$, F.147°, avec un rendement de l'ordre de 50 %. Les solutions-mères fournissent une fraction acide huileuse.

Le spectre ultraviolet de l'acide F.147° présente un maximum d'absorption à 270 mμ ($\epsilon = 25.000$) et celui de l'alcool correspondant (obtenu par réduction par LiAlH_4), un maximum à 237 mμ ($\epsilon = 24.000$). L'acide F.147° est donc $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -insaturé. L'hydrogénation catalytique montre la présence de trois doubles liaisons; l'acide F.147° possède donc la formule (XV) *.



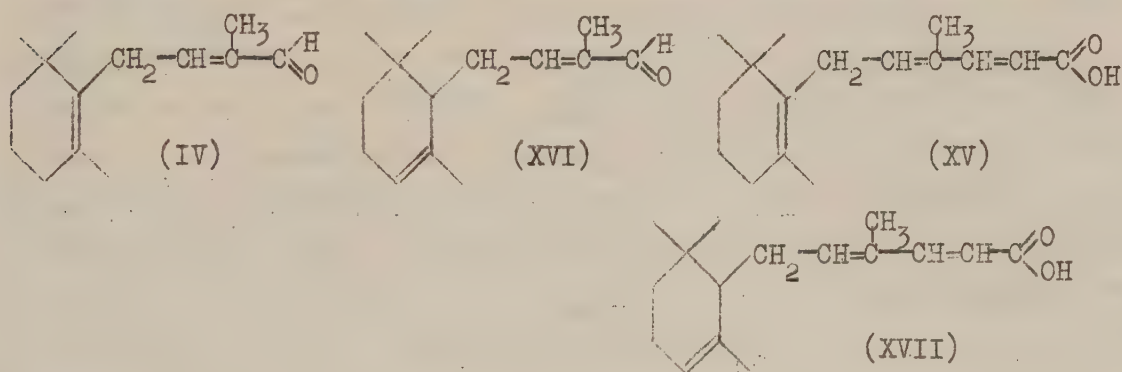
Le spectre ultraviolet de l'acide huileux obtenu à côté de l'acide F.147°, présente un maximum d'absorption à 265 mμ ($\epsilon = 10.500$) et celui de l'alcool correspondant,

*L'emplacement de la double liaison endocyclique n'est pas déterminé avec certitude, mais les conditions énergiques nécessitées par l'hydrogénation rendent probable la présence d'une double liaison tétrasubstituée dans l'acide F.147°.

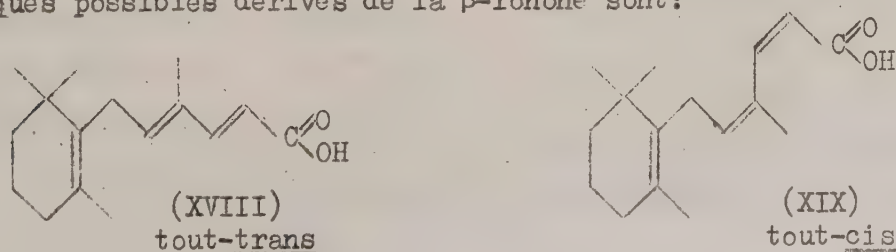
un maximum à 232 mμ ($\epsilon = 11.000$); cet acide huileux est donc lui aussi $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -insaturé.

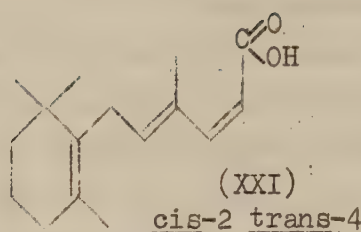
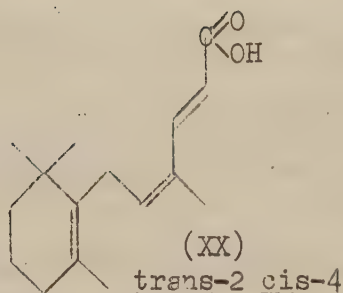
Etant donné la facilité de l'interconversion des α - et β -ionones sous des influences diverses [170, 172, 173], les acides obtenus peuvent dériver de l'une ou l'autre de ces cétones.

Naves, Barbier et Ardizio [170] ont montré que les aldéhydes (IV) et (XVI), dérivés des ionones α et β , ont des spectres ultraviolets sensiblement identiques (maximum à 232 mμ pour l'un, à 233 mμ pour l'autre); On peut donc supposer que des acides tels que (XV) et (XVII), qui ne diffèrent que par la position de la double liaison qui ne fait pas partie du système conjugué, auraient des spectres ultraviolets très voisins.

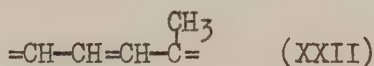


L'étude du spectre ultraviolet des polyènes a fait l'objet de nombreux travaux. Dans la série des caroténoïdes, il a été montré que lorsqu'on passe d'un composé tout-trans à un isomère mono-cis non stériquement empêché, le maximum d'absorption est déplacé de 5 mμ vers les plus courtes longueurs d'onde, tandis que l'intensité d'absorption subit un abaissement [174, 175]. Il est donc vraisemblable que la différence de 5 mμ observée entre les positions des bandes d'absorption de l'acide F.147° et de son isomère huileux, est due à des différences stéréochimiques dans la structure de ces acides. Les quatre isomères stéréochimiques possibles dérivés de la β -ionone sont:





Au cours de ses études sur la stéréochimie des caroténoïdes, Pauling [176] a montré que pour des systèmes du type (XXII), la forme cis, soumise à l'empêchement stérique, est instable. Les formules (XIX) et (XXI), qui ont la configuration cis-2, sont donc improbables. L'acide F.147°, qui doit posséder une double liaison trans de plus que son isomère huileux serait donc de configuration tout-trans (XVIII), tandis que ce dernier aurait la configuration trans-2 cis-4 (XX). L'emplacement de la double liaison endocyclique reste indéterminé pour les deux isomères, et il est possible que l'acide huileux soit un mélange des deux formes (dérivées des ionones α et β).



En conclusion, la déshydratation par l'acide β -naphtalène-sulfonique de l'ester (V) conduit au mélange d'esters insaturés (IX) et (X) et la saponification de ce mélange fournit essentiellement un mélange d'acides $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -insaturés; de telles migrations de doubles liaisons sous l'influence des alcalis sont connues [177].

D. Cyclisation de l'acide méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexényl)-6 hexadiène-(trans,trans)-2,4 oïque.

L'acide F.147° (XVIII) n'est pas cyclisé par l'acide formique à l'ébullition. L'acide phosphorique à froid le laisse également inchangé; si on élève la température, le produit se résinifie. L'acide formique renfermant 5 % d'acide sulfurique le transforme avec un rendement de 70 % en produit neutre, dont le constituant principal est une lactone $C_{16}H_{24}O_2$.

En raison de la polarisabilité de ses doubles liaisons, la cyclisation de l'acide F.147° devrait donner naissance à un cycle en C_5 et non

à un cycle en C_6 ; mais il est possible que cet acide ne soit cyclisé que par l'intermédiaire d'un produit d'isomérisation. Nous avons vu en effet (chapitre I) qu'à l'exception de la formation de cyclopentanones insaturées par cyclisation de diénones (cyclisation de Nazarov) ou par cyclo-déshydratation d'acides insaturés, la formation de l'hydrocarbure (XXIII) est le seul exemple de formation d'un cycle pentanique par cyclisation d'un diène aliphatique (XXIV). Notons d'ailleurs que les conditions de



(XXIV)

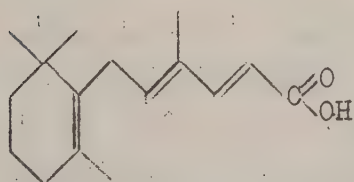


(XXIII)

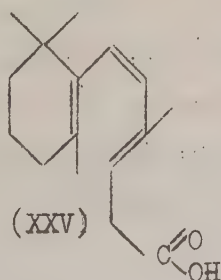
réaction mises en jeu par les auteurs (chauffage à reflux avec de l'acide phosphorique à 85 %) sont plus énergiques que celles que requiert habituellement la formation d'un dérivé du cyclohexane à partir d'un diène convenablement choisi (quant à la polarisabilité de ses doubles liaisons). Aucun

exemple de la littérature ne nous permet de comparer l'acide phosphorique à chaud et le mélange acide formique-acide sulfurique (95:5), en tant qu'agents de cyclisation. L'hypothèse de la présence d'un cycle à 5 carbones dans le produit de cyclisation obtenu n'est donc pas à rejeter "à priori".

Linstead et ses collaborateurs [178 à 181] ont montré qu'un grand nombre d'acides éthyléniques se transforment en lactones lorsqu'on les traite par l'acide sulfurique. Lorsqu'un acide α, β -insaturé est transformé en γ -lactone, la migration de la double liaison en β - γ constitue la première étape de la réaction. Si le mélange des acides formique et sulfurique est capable de déplacer les doubles liaisons de la chaîne qui porte le carboxyle, dans l'acide F.147°, les produits cycliques obtenus peuvent dériver de l'acide (XXV) aussi bien que de l'acide F.147° (XV).



(XV)

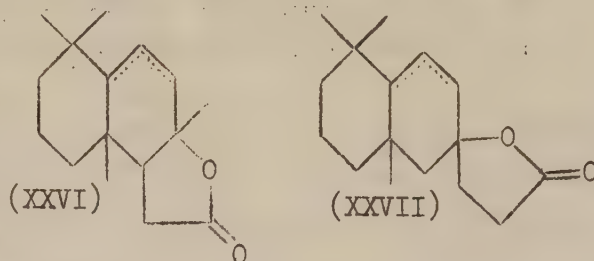


(XXV)

De plus, il est possible que différents isomères géométriques puissent prendre naissance à partir de l'acide F.147° dans les conditions utilisées. Ces différents

isomères pourront engendrer des produits de cyclisation différents, d'après les travaux de Schinz et de ses collaborateurs (voir chapitre I, page 21). C'est ainsi par exemple que l'acide de formule (XXV) et de configuration trans-3 cis-5 conduirait à la lactone (XXVI), tandis que son isomère cis-3 cis-5 fournirait la spirolactone (XXVII). Les acides de configuration trans-5 ne pourraient donner naissance à aucun cycle en

C₆.



E. Etude de la fraction neutre obtenue par action de l'acide formique additionné d'acide sulfurique sur l'acide F.147°.

Par saponification de cette fraction, on élimine environ 5 % de partie insaponifiable, qui contient des produits cétoniques (extractibles par le réactif T).

Des essais de séparation par relactonisation fractionnée, ou par chromatographie, n'ont pas permis d'isoler de produits cristallisés. Les différentes fractions obtenues ont des constantes identiques (indices de réfraction, densités, spectres U.V.). Toutes ces fractions, d'après leur réfraction moléculaire, sont constituées par des lactones tricycliques, C₁₆H₂₄O₂, (2 cycles carbonés et un cycle lactonique) mono-insaturées et possédant une odeur boisée. Par suite de l'identité apparente de ces diverses fractions, nous avons effectué quelques dégradations sur la fraction lactonique totale. Cependant, il semble, d'après les résultats de l'ozonisation, que le produit mis en jeu n'était pas homogène.

Le spectre infrarouge de la fraction lactonique totale (figure 15, page 155) présente une bande à 5,65 μ compatible avec l'existence d'un groupe γ -lactone [147]. Une bande à 12,4 μ , qui pourrait indiquer la présence d'une double liaison trisubstituée [187], ne peut être attribuée dans notre cas à une double liaison, car le spectre I.R. de la lactone hydrogénée présente également cette bande.

Le spectre ultraviolet présente un maximum * d'absorption à 207 m μ ($\epsilon = 4000$); l'existence d'une double liaison conjuguée avec le carboxyle ne doit pas être envisagée, puisque, dans le spectre infrarouge, on n'observe aucun déplacement de la bande due à la fonction lactone par hydrogénation du produit (voir figure 15, page 155): on sait en effet que la présence d'une double liaison conjuguée avec un carboxyle déplace la bande correspondante dans le spectre I.R. vers les plus grandes longueurs d'onde [163,164]. Une telle absorption à 207 m μ est donc attribuable à une double liaison isolée, tri- ou tétra-substituée, en raison de son intensité [182,183].

L'hydrogénation catalytique de la lactone nécessite des conditions assez énergiques (PtO₂ en milieu acétique, 60°, pression de 130 kg d'hydrogène).

L'oxydation chromique transforme cette lactone en un produit C₁₆H₂₄O₃, entièrement saponifiable et relactonisable; le spectre I.R. de cette substance montre une forte bande à 11,8 μ , caractéristique de la fonction époxyde-1,2 (cis) [184].

L'ozonisation de la lactone, suivie du traitement de l'ozonide par l'eau additionnée de perhydrol, a fourni 20 % de fraction acide et 80 % de fraction neutre. Chacune des deux fractions donne une réaction de Legal positive, montrant la présence d'une fonction cétone, mais aucun dérivé n'a pu être isolé après action du semi-carbazide. Les analyses des deux fractions, qui sont des produits plus riches en oxygène que la lactone initiale, ne correspondent à aucun produit défini. Leur faible solubilité dans de nombreux solvants organiques rend leur purification difficile. L'obtention d'un produit neutre, avec un rendement de 80 %, serait un argument en faveur de la nature tétrasubstituée de la double liaison. Cependant, l'analyse de ce produit est intermédiaire entre C₁₆H₂₄O₄ (formule d'une dicétone) et C₁₆H₂₄O₅ (formule d'un ozonide). De plus, la formation d'un époxyde par action de l'acide chromique et

* ce maximum est, d'après une étude récente [182], un "maximum apparent" dû à l'emploi du spectrophotomètre (Unicam) à la limite de sensibilité de l'appareil.

les conditions énergiques que nécessite l'hydrogénation, montrent que la double liaison est encombrée. On ne peut donc pas exclure la possibilité de la formation d'un ozonide qui, par suite d'empêchement stérique, ne serait pas hydrolysé; la réaction de Legal peut être due à une impureté.

L'action de l'acide sulfurique dans le méthanol à l'ébullition conduit à un mélange complexe qui a été fractionné par chromatographie. Une fraction cétonique (15 %), ainsi qu'un produit neutre hydroxylé (20 %), ont été isolés à côté de l'ester méthylrique insaturé (25 %) et d'une forte proportion de lactone apparemment inchangée (40 %). Le spectre U.V. de l'ester insaturé isolé ne présente aucun maximum entre 215 et 300 mμ (à 215 mμ, $\epsilon = 5700$). La présence de deux doubles liaisons tri- ou tétra-substituées isolées peut justifier une telle intensité d'absorption à 215 mμ (pour la lactone de départ, $\epsilon = 2500$ à 215 mμ); mais la présence d'ester α, β -insaturé dans cette fraction n'est pas exclue.

Le spectre ultraviolet des différentes fractions de la chromatographie qui vient d'être mentionnée n'a pas permis de mettre en évidence la présence dans le mélange réactionnel d'un ester insaturé possédant deux doubles liaisons dans un même cycle. Ce fait rend peu probables, pour la lactone insaturée soumise à la déshydratation, les formules (XXVI) et (XXVII) à partir desquelles des esters insaturés possédant un cycle hexadiénique seraient à attendre, puisqu'une double liaison exocyclique à un cycle en C_6 migre en position endocyclique sous l'influence des acides [65, 185].

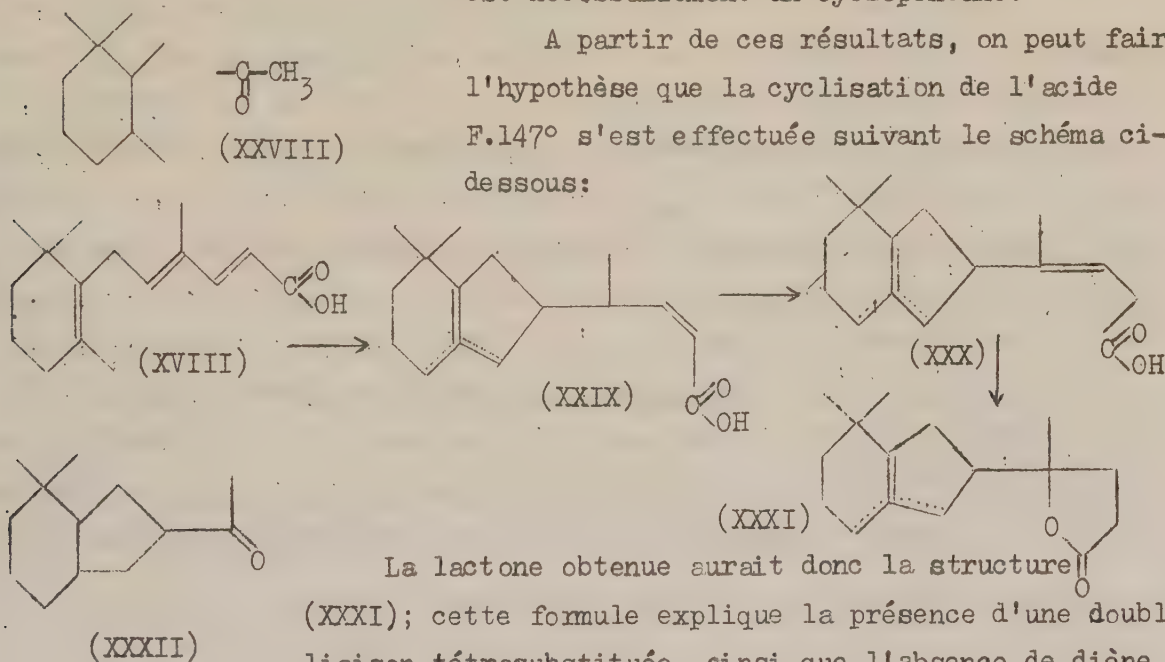
La lactone saturée a été traitée par le méthanol renfermant 5 % d'acide sulfurique. Le spectre U.V. du produit brut ne montre aucun maximum entre 216 et 300 mμ (à 216 mμ, $\epsilon = 1800$). Le produit brut de la réaction a été soumis à l'oxydation chromique en solution acétique. Une cétone huileuse, d'odeur camphrée, a été isolée à l'aide du réactif T de Girard et Sandulesco et analysée sous forme de sa semi-carbazone F. 212°: cette cétone a pour formule $C_{13}H_{22}O$: il s'agit donc d'une cétone saturée bicyclique.

La réaction d'Adachi [128], caractéristique des méthyl-cétones, est positive avec cette cétone. D'autre part, Jeger et ses collaborateurs [186] caractérisent une méthyl-cétone par la présence dans son spectre

I.R. de bandes à 5,83, 8,20 et 8,55 μ ; notre cétone $C_{13}H_{22}O$ montre des bandes correspondantes à 5,86, 8,18 et 8,51 μ . Notons que le carbonyle des 20-céto-stéroïdes qui possèdent un groupement méthyl-cétone rattaché à un cycle pentanique, absorbent à 5,86 μ [116].

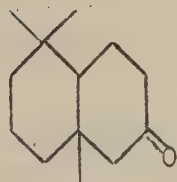
D'après Pliva et Herout [122], un diméthyl géminé fait apparaître deux bandes à 7,23 et 7,34 μ dans le spectre I.R. La méthyl-cétone que nous avons obtenue montre des bandes analogues à 7,23 et 7,31 μ . Puisque cette cétone dérive de l'acide F.147° qui possède dans sa molécule un cycle hexanique tétrasubstitué en 1,1,5,6, douze des treize atomes de carbone de sa molécule sont déterminés (XXVIII), et le deuxième cycle est nécessairement un cyclopentane.

A partir de ces résultats, on peut faire l'hypothèse que la cyclisation de l'acide F.147° s'est effectuée suivant le schéma ci-dessous:

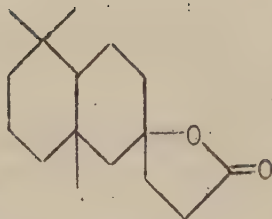


La lactone obtenue aurait donc la structure (XXXI); cette formule explique la présence d'une double liaison tétrasubstituée, ainsi que l'absence de diène conjugué après action de l'acide sulfurique dans le méthanol. La méthyl-cétone obtenue par dégradation aurait ainsi la formule (XXXII).

Il convient toutefois de remarquer que la formule brute $C_{13}H_{22}O$ s'appliquerait aussi à la cétone (XXXIII) qui dériverait de la lactone (XXXIV). Le spectre infrarouge et la réaction d'Adachi qui rendent la formule (XXXII) plus probable ne peuvent être considérés comme des preuves indubitables de celle-ci. Cependant, l'ensemble des propriétés de la lactone obtenue par cyclisation de l'acide F.147° est plus en



(XXXIII):



(XXXIV)

accord avec la formule (XXXI) qu'avec la formule (XXVII).

La petite quantité de cétone obtenue ne nous a pas permis d'établir sa structure avec plus de certitude.

F. Conclusions.

La déshydratation de 1'hydroxy-3 méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexène-1' yl-1')-6 hexène-4 oate d'éthyle nous a fourni un mélange d'esters (VI) et (XI) respectivement 3,5- et 2,4-insaturés (ces derniers étant en quantité prépondérante). La comparaison du spectre U.V. de l'ester de l'acide F.147° (XV) (λ_{max} 270 m μ , ϵ = 25.000) avec celui du mélange provenant de la déshydratation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (λ_{max} 277 m μ , ϵ = 9.500 et λ_{max} 235 m μ , ϵ = 14.500), indique que dans ce dernier cas, c'est l'acide 3,5-insaturé qui se forme en quantité prépondérante.

L'étude de la cyclisation de l'acide méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexène-1' yl-1')-6 hexadiène-2,4 oïque (acide F.147°) conduit à envisager la formation d'un cycle pentanique au cours de cette cyclisation. Mais il n'a pas été possible de vérifier sans ambiguïté cette hypothèse.

Partie expérimentale

Préparation de 1'hydroxy-3 méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexényl)-6 hexène-4 oate d'éthyle (V).

Dans un ballon d'un litre muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant ascendant on place 70 g d'aldéhyde C₁₄, 77 g de bromacétate d'éthyle et 150 cm³ de benzène anhydre et exempt de thiophène et on chauffe doucement. Puis on ajoute, par petites quantités, 37 g de zinc

préalablement décapé et séché; le chauffage étant arrêté, l'addition de zinc doit se faire à une vitesse telle que la chaleur de la réaction maintienne l'ébullition. Après la fin de l'addition, qui a duré 30 minutes environ, on chauffe à reflux pendant 3 heures. Puis on verse sur de la glace et on agite pendant quelques minutes avec une solution à 10 % d'acide chlorhydrique. On épuise au benzène la solution chlorhydrique, puis on lave la solution benzénique à l'eau, puis avec une solution de soude à 1 %; on sépare ainsi 2,5 g d'acide (résinifié). Après évaporation du benzène la fraction neutre est distillée dans un appareil muni d'une petite colonne Vigreux. On sépare 3 fractions:

1) E : 138-147°/0,2 mm 6 g

2) E : 147-150°/0,1 mm 74 g

3) E : 150-160°/0,1 mm 7 g

Fraction 2: Trouvé : C 73,50 % H 10,03 %

Calculé pour $C_{18}H_{30}O_3$: C 73,43 % H 10,27 %

$n_D^{15} = 1,4980$ $d_4^{15} = 1,007$ Réfraction moléculaire: 85,26

Calculé pour $C_{18}H_{30}O_3$: 85,37

Déshydratation de l'ester hydroxylé (V) en mélange d'esters insaturés (VI) et (XI).

74 g d'ester hydroxylé sont divisés en quatre fractions égales. A chaque fraction on ajoute 0,050 g d'acide β -naphtalène-sulfonique et on chauffe pendant une demi-heure à 100° sous une pression de 14 mm. Puis on réunit les quatre fractions et on lave à l'eau leur solution étherée. Après évaporation de l'éther le résidu est distillé dans un appareil muni d'une petite colonne de Vigreux. On sépare:

1) E: 135-140°/0,6 mm 5 g

2) E: 140-144°/0,3 mm 53 g

3) E: 145-170°/0,2 mm 7 g

Fraction 2: Trouvé : C 77,92 % H 9,98 %

Calculé pour $C_{18}H_{28}O_2$: C 78,21 % H 10,21 %

Spectre U.V.: maximum à 270 m μ , $\epsilon = 28.000$.

Réduction du mélange d'esters (VI) et (XI) par LiAlH_4 .

A 0,100 g d'esters (de fraction 2 de distillation) en solution dans 5 cm³ d'éther anhydre on ajoute 0,080 g de LiAlH_4 en solution dans 5 cm³ d'éther anhydre. Après le traitement habituel on isole un produit neutre dont le spectre U.V. présente deux maxima: $\lambda_{\text{max}} 235 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 17.500$ et $\lambda_{\text{max}} 270 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 4500$.

Ce produit est insaponifiable par la potasse alcoolique normale à l'ébullition.

Le spectre Ultraviolet de cette fraction est représenté par la figure 12 (voir ci-contre).

Saponification du mélange d'esters (VI) et (XI).

50 g d'esters sont chauffés pendant 30 minutes à reflux avec 150 cm³ de potasse alcoolique 2 N. On sépare 6 g d'insaponifiable. Après acidification de la solution alcaline la fraction acide cristallise partiellement.

L'acide cristallisé et son isomère huileux sont séparés après plusieurs recristallisations fractionnées dans l'alcool, le benzène, l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 16 g de produit, F.135-143°, qui fournissent, après trois nouvelles recristallisations dans l'acétone aqueux, le dioxane additionné de cyclohexane, puis l'éther additionné d'éther de pétrole, 10 g de cristaux, F.146-147°. On isole d'autre part 12 g d'acide huileux et 8 g de mélanges de cristaux et d'huile.

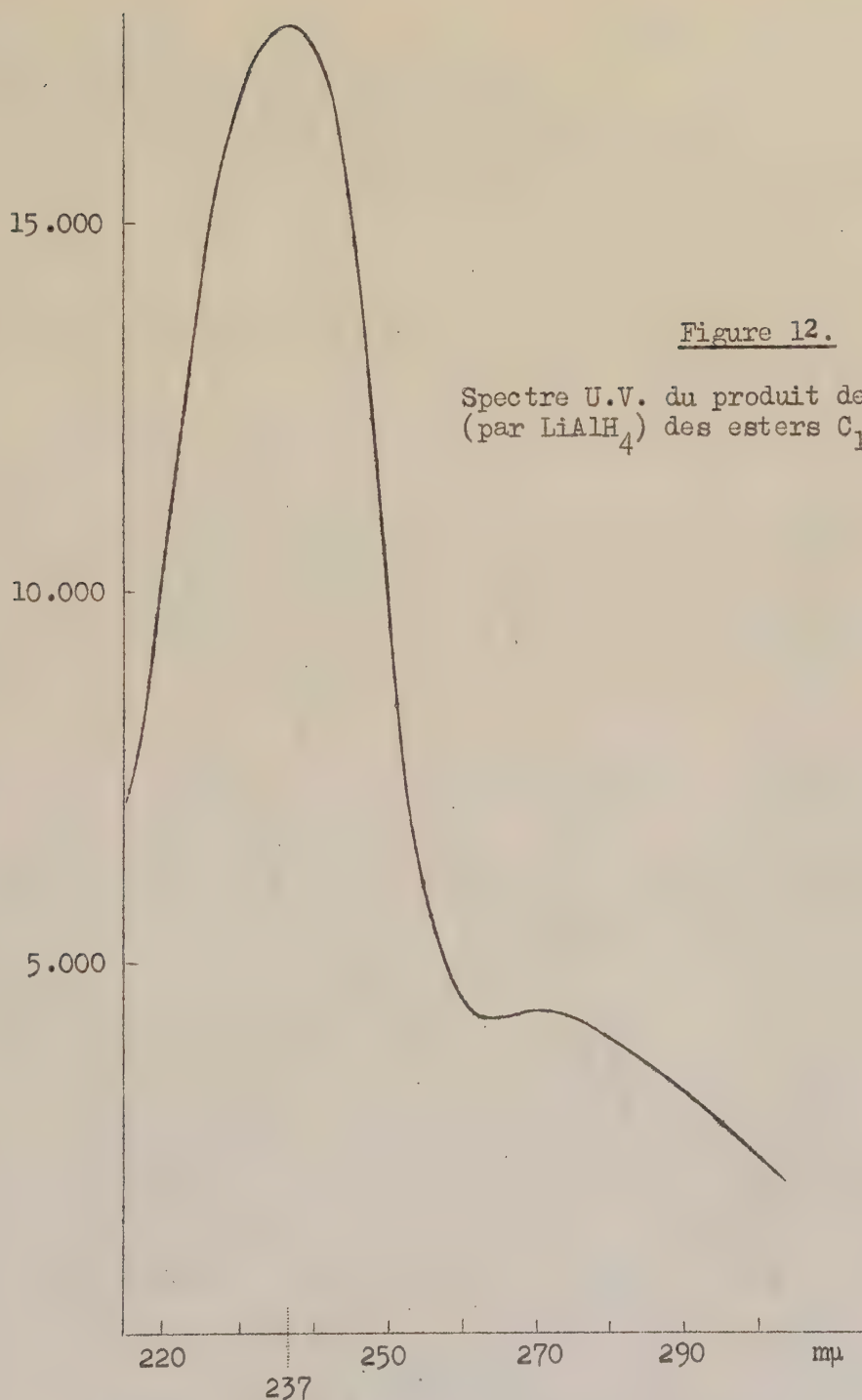
Le spectre U.V. de l'acide F.147° présente un maximum à 270 m μ , $\epsilon = 25.000$ (voir figure 13, courbe I, page 148).

Le spectre U.V. de l'acide huileux présente un maximum à 265 m μ , $\epsilon = 10.500$ (voir figure 13, courbe II, page 148).

Réduction de l'acide F.147° (XV) par LiAlH_4 .

0,100 g d'acide en solution dans 5 cm³ d'éther anhydre sont transformés en ester par action du diazométhane. On ajoute à cette solution 0,080 g de LiAlH_4 en solution dans 5 cm³ d'éther anhydre.

Le spectre U.V. de l'alcool obtenu présente un maximum à 237 m μ , $\epsilon = 24.000$.



Le dinitro-3,5 benzoate, F.97-99°, a été préparé à la manière habituelle.

Trouvé : C 64,42 % H 6,61 % N 6,60 %

Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{N}_2$: C 64,47 % H 6,59 % N 6,54 %

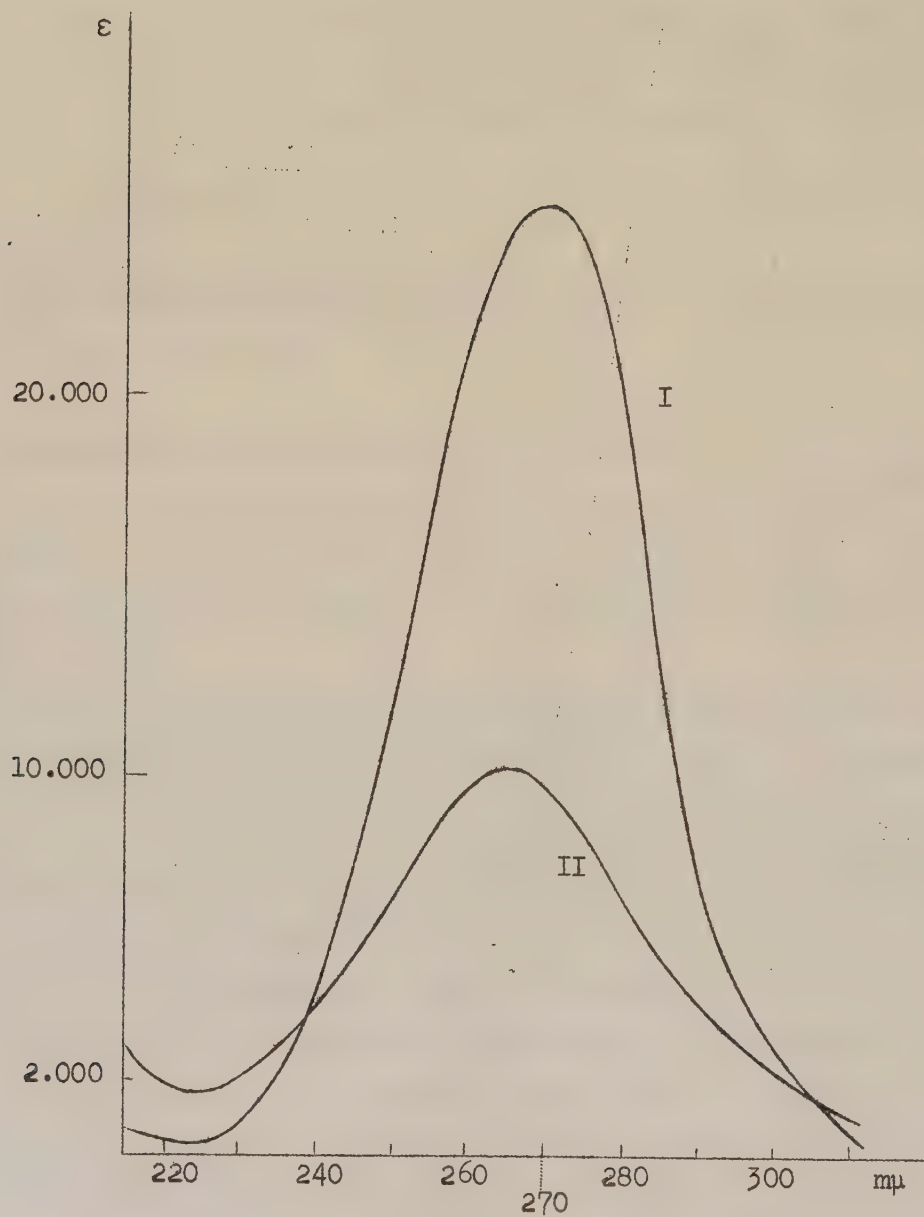


Figure 13.

Spectres d'absorption U.V. des acides $C_{16}H_{24}O_2$.

Courbe I : acide F.147°.

Courbe II : acide huileux.

Réduction de l'acide huileux par LiAlH_4 .

On opère exactement comme pour l'acide F.147°.

Le spectre U.V. de l'alcool obtenu présente un maximum à 232 mμ,
 $\epsilon = 11.000$.

Hydrogénation catalytique de l'acide F.147° (XV).

0,470 g d'acide F.147° en solution dans 5 cm³ d'acide acétique sont agités en présence de PtO_2 (0,010 g) à 20° en atmosphère d'hydrogène à la pression atmosphérique.

Après 30 minutes la fixation d'hydrogène s'arrête complètement. 90 cm³ ont été employés (calculé pour deux doubles liaisons: 82 cm³). L'acide donne encore une forte coloration avec le tétranitrométhane. Après addition de 0,010 g de PtO_2 on poursuit l'hydrogénation à 20°, sous une pression de 100 kg d'hydrogène.

Acide saturé Trouvé : C 75,49 % H 11,56 %

Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$: C 75,53 % H 11,86 %

$n_D^{20} = 1,4756$ $d_4^{20} = 0,941$ Réfraction moléculaire: 75,58

Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$: 75,42

Cyclisation de l'acide F.147° (XV).

10,4 g d'acide F.147° sont placés dans un ballon avec 400 cm³ d'acide formique (à 98 %). En maintenant la température entre 20 et 25° on ajoute goutte à goutte 20 cm³ d'acide sulfurique concentré. Puis on agite jusqu'à dissolution totale des cristaux (2 heures environ); la solution prend alors une coloration violet intense. On laisse en contact 14 heures, puis on ajoute 500 g environ de glace pilée. Ensuite on introduit, sous agitation et en maintenant la température inférieure à 10°, une solution contenant 300 g de potasse dans 1200 cm³ d'eau. On sépare l'huile surnageants et on épuise à l'éther la solution aqueuse (encore acide). Le produit est fractionné par épuisement de sa solution étherée avec une solution de potasse à 1 %, en fraction acide, fortement résiniifiée (3 g), et fraction neutre (7 g) huile colorée en brun et possédant

une odeur de bois de cèdre.

Fraction neutre obtenue par cyclisation de l'acide F.147° (XV).

7 g de fraction neutre sont saponifiés par 60 cm³ de potasse hydro-alcoolique normale à reflux pendant 40 minutes.

On sépare 0,6 g d'insaponifiable. La fraction saponifiable est séparée en quatre fractions par relactonisation fractionnée (voir chapitre II, page 32):

1) Fraction lactonique après 7 heures	0,975 g
2) Fraction lactonique après 16 heures	1,440 g
3) Fraction lactonique après 48 heures	2,710 g
4) Acide non lactonisé après 48 heures	0,860 g

Chacune des trois fractions lactoniques est distillée dans un tube à boule sous 0,1 mm: E.140° (température du bain d'air).

Pour chacune des trois fractions le spectre U.V. ne montre aucun maximum entre 215 et 300 mμ; ε à 215 mμ: 2300.

Fraction 1 Trouvé : C 77,31 % H 9,99 %

Calculé pour C₁₆H₂₄O₂: C 77,37 % H 9,74 %

$n_D^{20} = 1,5074$ $d_4^{20} = 1,053$ Réfraction moléculaire trouvée: 70,60

Calculé pour C₁₆H₂₄O₂, une double liaison: 70,58

Fraction 2

$n_D^{20} = 1,5075$ $d_4^{20} = 1,055$

Fraction 3. Trouvé: C 76,98 % H 9,88 %

$n_D^{21} = 1,5071$ $d_4^{21} = 1,055$

Les trois fractions sont réunies (soit 5 g) et distillées dans un appareil muni d'une petite colonne Vigreux. La fraction de coeur (3,7 g) passe entre 112° et 114° sous 0,1 mm.

$n_D^{20} = 1,5074$ $d_4^{20} = 1,055$.

Oxydation chromique de la lactone $C_{16}H_{24}O_2$.

A 0,570 g de lactone en solution dans 5 cm³ d'acide acétique on ajoute 0,500 g de CrO_3 en solution dans 20 cm³ d'acide acétique. Après un contact de 16 heures à 20° on isole 0,620 g de produit neutre, très visqueux et inodore, qu'on distille dans un tube à boule sous 0,1 mm: E.140° (température du bain d'air).

Trouvé : C 72,52 % H 9,32 %

Calculé pour $C_{16}H_{24}O_3$: C 72,69 % H 9,15 %

Ozonisation de la lactone $C_{16}H_{24}O_2$.

0,640 g de lactone en solution dans 10 cm³ de tétrachlorure de carbone sont soumis pendant 5 heures à l'action d'un courant d'oxygène ozonisé, à 0°.

Après évaporation du solvant on ajoute 15 cm³ d'eau et 0,2 cm³ de perhydrol et on chauffe à reflux pendant deux heures en ajoutant, à plusieurs reprises, quelques gouttes de perhydrol.

Après épuisement à l'éther (dans lequel le produit est peu soluble) on sépare 0,155 g de fraction acide et 0,530 g de fraction neutre.

Chacune des deux fractions donne une réaction de Legal fortement positive. Après un contact de 24 heures à 37° avec une solution alcoolique de semi-carbazide aucun précipité n'apparaît.

La fraction acide est transformée en ester par action du diazométhane, et cet ester est distillé dans un tube à boule sous 0,1 mm: E.160° (température du bain d'air).

Trouvé : C 64,31 % H 8,44 %

Calculé pour $C_{17}H_{26}O_5$: C 65,78 % H 8,29 %

La fraction neutre est distillée dans un tube à boule sous 0,1 mm: E.150° (température du bain d'air).

Trouvé : C 66,36 % H 8,32 %

Calculé pour $C_{16}H_{24}O_4$: C 68,54 % H 8,63 %

Calculé pour $C_{16}H_{24}O_5$: C 64,84 % H 8,16 %

Action de l'acide sulfurique dans le méthanol sur la lactone $C_{16}H_{24}O_2$.

A 0,660 g de lactone en solution dans 20 cm³ de méthanol absolu on ajoute 1 cm³ d'acide sulfurique concentré et on chauffe à reflux pendant 40 heures. Puis on verse dans l'eau, épuise à l'éther et lave la solution étherée jusqu'à neutralité.

Le produit obtenu (0,700 g) est chromatographié sur 20 g du mélange silicate de magnésium + célite (2:1). Pour chaque élution on a employé 100 cm³ de solvant.

1)	Ether de pétrole	0	
2)	Ether de pétrole + 5 % benzène	trace	
3)	Ether de pétrole + 10 % benzène	0,093	) Ester insaturé
4)	Ether de pétrole + 10 % benzène	0,057	
5)	Ether de pétrole + 10 % benzène	0,032	) Cétone diénique
6)	Ether de pétrole + 20 % benzène	0,035	
7)	Ether de pétrole + 50 % benzène	0,027	) Lactone inchangée
8)	Benzène	0,140	
9)	Benzène	0,104	
10)	Benzène	0,052	
11)	Benzène + 5 % éther	trace	
12)	Benzène + 10 % éther	trace	
13)	Ether	0,148	Hydroxy-lactone
14)	Ether	<u>trace</u>	
		0,688	

fraction 3 E.100° (température du bain d'air) sous 0,1 mm

Trouvé :	C 77,64 %	H 10,11 %	O-CH ₃ 11,51 %
Calculé pour $C_{17}H_{26}O_2$:	C 77,82 %	H 9,99 %	O-CH ₃ 11,82 %

fraction 8 E.140° (température du bain d'air) sous 0,1 mm

Trouvé :	C 77,27 %	H 9,75 %	O-CH ₃ 3 %
Calculé pour $C_{16}H_{24}O_2$:	C 77,37 %	H 9,74 %	O-CH ₃ 0

fraction 13 E.160° (température du bain d'air) sous 0,1 mm

Trouvé :	C 71,96 %	H 9,30 %
Calculé pour $C_{16}H_{26}O_3$:	C 72,14 %	H 9,84 %

Les fractions 5 et 6 donnent un précipité rouge avec la dinitro-phénylhydrazone, et une réaction de Legal fortement positive. Leur spectre U.V. présente un maximum à 295 mμ ($\epsilon = 18.000$)

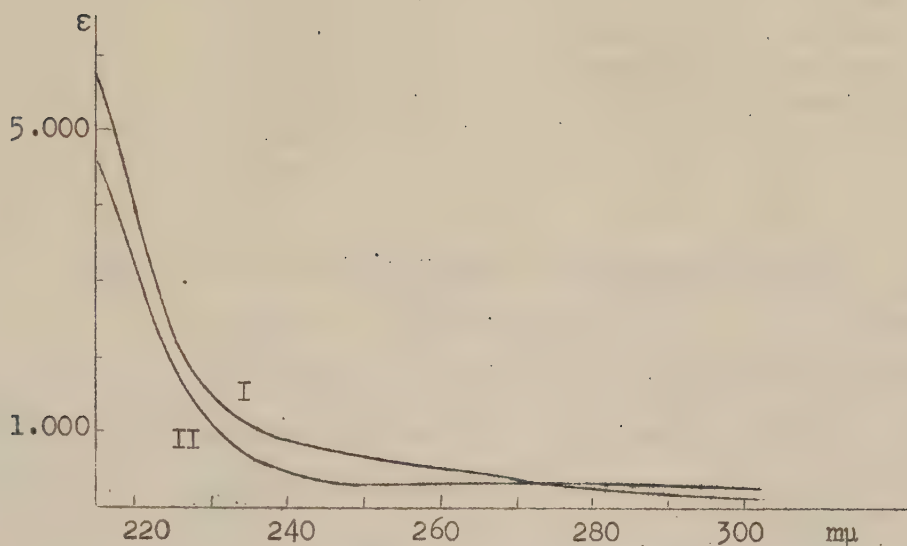


Figure 14.

Spectres U.V. du produit de traitement par le méthanol
+ acide sulfurique de la lactone $C_{16}H_{24}O_2$.

Courbe I : fraction 3.

Courbe II: fraction 4.

Hydrogénation catalytique de la lactone $C_{16}H_{24}O_2$.

1,9 g de lactone, en solution dans 5 cm³ d'acide acétique, sont agités pendant 8 heures, à 60°, en présence de 0,070 g de PtO₂ sous une pression d'hydrogène de 130 kg.

La lactone hydrogénée est chromatographiée sur 60 g de mélange de silicate de magnésium et célite (2:1). Pour chaque élution on a employé 250 cm³ de solvant:

- 1) Ether de pétrole
- 2) Ether de pétrole + 5 % benzène
- 3) Ether de pétrole + 10 % benzène
- 4) Ether de pétrole + 20 % benzène
- 5) Ether de pétrole + 50 % benzène 0,230
- 6) Ether de pétrole + 50 % benzène 0,449
- 7) Ether de pétrole + 50 % benzène 0,195

8)	Benzène	0,335
9)	Benzène	0,221
10)	Benzène	0,063
11)	Benzène + 2 % éther	0,082
12)	Benzène + 5 % éther	0,027
13)	Benzène + 10 % éther	0,037
14)	Ether	<u>0,261</u>
		1,903

Fraction 6 E.140° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 76,86 % H 10,59 %

Calculé pour $C_{16}H_{26}O_2$: C 76,75 % H 10,47 %

$n_D^{22} = 1,5062$ $d_4^{22} = 1,045$ Réfraction moléculaire trouvée: 71,19

Calculé pour $C_{16}H_{26}O_2$: 71,14

Fractions 8, 9, 10 réunies: E.140° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 76,67 % H 10,58 %

$n_D^{22} = 1,5058$ $d_4^{22} = 1,047$ Réfraction moléculaire trouvée: 71,06

Les deux fractions analysées ne donnent aucune coloration avec le tétranitrométhane. Leur spectre U.V. ne montre aucun maximum entre 215 et 300 mμ, ϵ à 215 mμ = 350.

Le spectre IR de la lactone $C_{16}H_{24}O_2$ et celui de la lactone hydrogénée ($C_{16}H_{24}O_2$) sont représentés par la figure 15 (voir ci-contre).

Action de l'acide sulfurique dans le méthanol sur la lactone saturée.

0,840 g de lactone saturée sont chauffés à reflux pendant 70 heures avec 20 cm³ de méthanol absolu et 1 cm³ d'acide sulfurique concentré. On verse dans l'eau, épuise à l'éther et lave la solution étherée à l'eau jusqu'à neutralité. Le produit obtenu est saponifié par 5 cm³ de potasse alcoolique normale. On élimine ainsi 0,050 g d'insaponifiable. La fraction saponifiable est estérifiée par le diazométhane. On obtient ainsi 0,810 g de produit neutre (mélange de lactone saturée et d'ester insaturé), qu'on dissout dans 1 cm³ d'acide acétique. On ajoute 6,5 cm³ d'une solution à 10 % d'acide chromique dans l'acide acétique. Après un contact de 16 heures à 20° on sépare 0,675 g de fraction neutre et

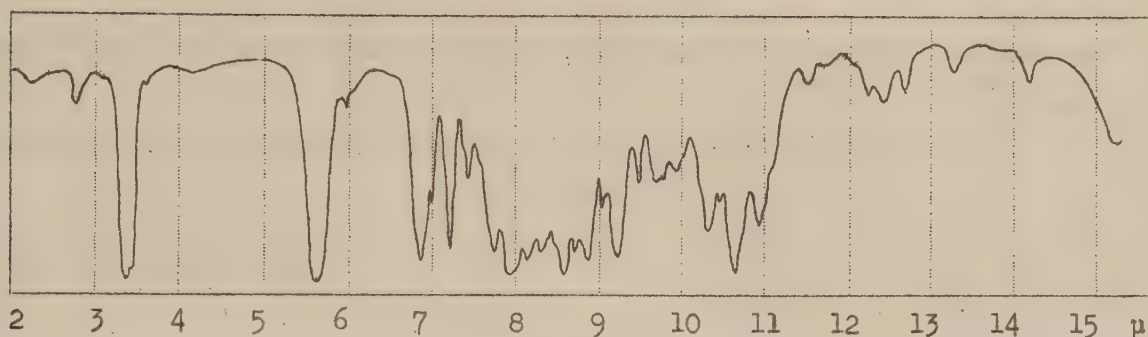


Figure 15 (1^{re} partie).

Lactone $C_{16}H_{24}O_2$.

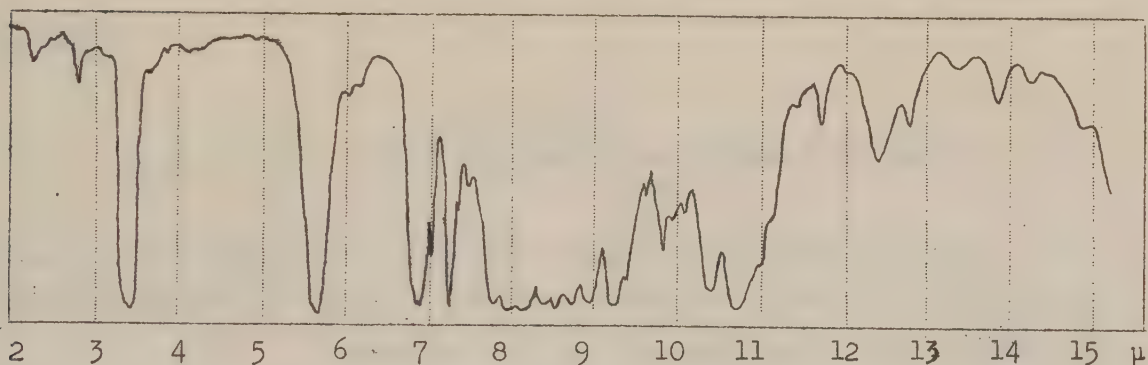


Figure 15 (2^{me} partie).

Lactone $C_{16}H_{26}O_2$.

0,045 g de fraction acide.

La fraction neutre, en solution dans 20 cm³ de méthanol absolu contenant 1 cm³ d'acide acétique, est traitée par 1 g de réactif T.

Après séparation de la fraction non cétonique (0,540 g) à la manière habituelle, on ajoute à la solution aqueuse (contenant les hydrazones T) 1 g de chlorhydrate de semi-carbazide, puis on amène la solution à pH 5 par addition d'acide chlorhydrique. Après un quart d'heure des cristaux apparaissent; on sépare par essorage 0,034 g de produit cristallisé qui, après 3 recristallisations (alcool aqueux, benzène) fond à 210-212°.

Trouvé : C 67,11 % H 11,24 % N 16,25 %

Calculé pour $C_{14}H_{24}ON_3$: C 66,89 % H 10,03 % N 16,72 %

Cette semi-carbazone fournit, après entraînement à la vapeur d'eau

en présence d'acide oxalique, une cétone huileuse possédant une odeur de camphre.

Le spectre I.R. de la cétone libre est représenté par la figure 16.

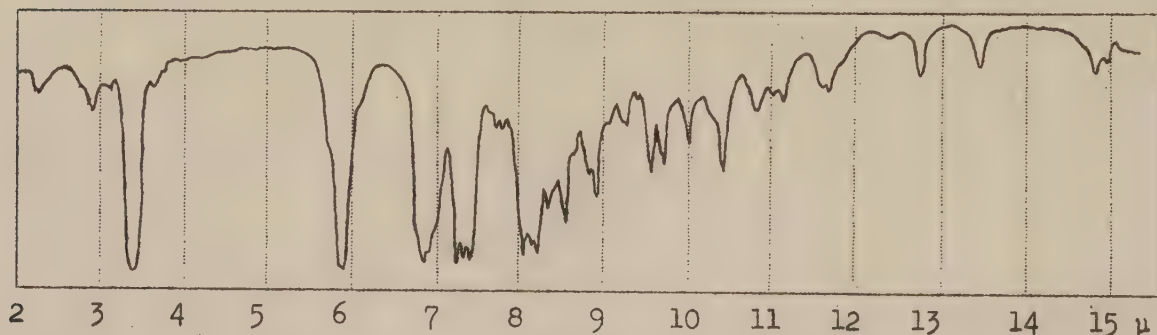


Figure 16.

Spectre d'absorption infrarouge de la cétone $C_{13}H_{22}O$.

A partir de la solution mère d'hydrazone T on isole encore, après acidification, 0,045 g de cétone amorphe, à partir de laquelle aucune semi-carbazone cristallisée n'a pu être préparée.

La fraction neutre non cétonique est distillée dans un tube à boule: E.140° (température du bain d'air) sous 0,1 mm.

Trouvé : C 73,38 % H 9,61 %

Calculé pour $C_{17}H_{26}O_3$: C 73,34 % H 9,41 %

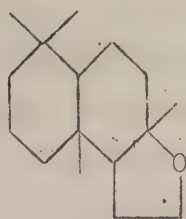
* * *

CHAPITRE V

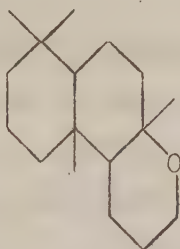
SUR QUELQUES DERIVES DE LA TETRAHYDRO-ALANTOLACTONE.

Introduction.

Puisque le dérivé du tétrahydro-furane (I), ainsi que le dérivé du tétrahydro-pyrane (II) possèdent tous les deux une odeur ambrée, qui n'existe ni dans les lactones correspondantes, ni dans la plupart des dérivés possédant le même squelette carboné bicyclique, il nous a paru intéressant de vérifier si un sesquiterpène tricyclique appartenant à un autre groupe et dont l'un des cycles est un hétérocycle oxygéné, présente des propriétés olfactives comparables.



(I)

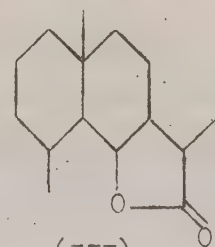


(II)

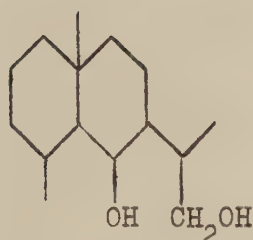
La déshydratation des glycols est une méthode couramment utilisée pour la préparation de ces composés hétérocycliques [12,16,196]. Leur facile transformation en glycol, par action de l'hydrure double de lithium et d'aluminium, fait des lactones une

matière première de choix pour de telles synthèses.

Parmi les lactones sesquiterpéniques d'origine naturelle et de constitution connue, la tétrahydro-alantolactone (III), obtenue par hydrogénation du mélange d'alantolactone et isoalantolactone, est des plus aisément accessibles. C'est pourquoi nous avons choisi cette lactone, pour la transformer en oxyde par l'intermédiaire de son glycol.



(III)



(IV)

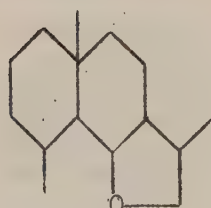
Or, ce glycol (IV), fournit par déshydratation en milieu acide un mélange d'hydrocarbures, accompagné d'une quantité minime d'oxyde. Nous avons cependant préparé un oxyde à partir de ce glycol, par l'intermédiaire de sa chlorhydrine.

Nous ne pouvons attribuer avec certitude une formule à l'oxyde obtenu, étant données les possibilités de transposition au cours des réactions employées.

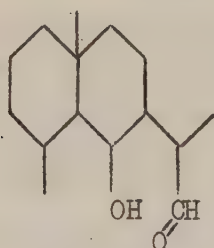
A partir du glycol (IV), nous avons préparé, par action du chlorure de thionyle dans la pyridine, deux sulfites isomères.

Dans le but d'obtenir sans équivoque l'oxyde tétrahydro-furanique (V), nous avons soumis la tétrahydro-alantolactone à l'action ménagée

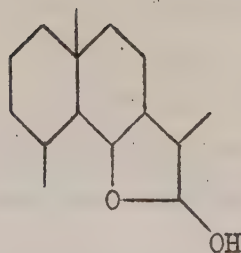
de LiAlH_4 selon Arth [134], afin d'obtenir l'hydroxy-aldéhyde (VI) cyclisable en semi-acétal (VII). La déshydratation de ce dernier en oxyde insaturé (VIII) suivie d'hydrogénation, aurait fourni l'oxyde (V). Mais la déshydratation du semi-acétal (VII) a conduit à l'éther-oxyde bimoléculaire (IX).



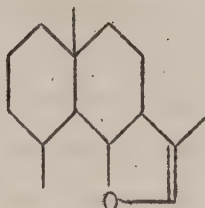
(V)



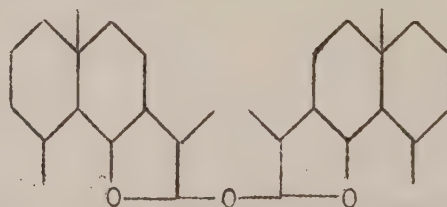
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

D'autre part, par réduction de la tétrahydro-alantolactone par LiAlH_4 , nous avons obtenu un glycol cristallisé, F.112°, alors que Ruzicka et van Melsen [14] ont décrit un glycol huileux, obtenu par réduction de la tétrahydro-alantolactone selon Bouveault et Blanc. Nous avons reproduit cette transformation et constaté que le produit huileux ainsi obtenu, est constitué par un mélange, contenant seulement 10 % environ

de glycol F.112°.

Hansen [191] ayant observé que le traitement de la tétrahydro-alantolactone par l'éthylate de sodium la transforme en une substance isomère, F.61°, nous avons voulu vérifier si cette substance n'apparaît pas dans le traitement de la lactone selon Bouveault et Blanc (donc en présence d'éthylate de sodium). En répétant l'isomérisation décrite par Hansen nous avons obtenu une substance F.71°; nous avons démontré qu'il s'agit d'une lactone, stéréoisomère de la lactone F.148° (III).

A Partir de cette nouvelle lactone F.71° nous avons préparé, par action de l'hydrure double de lithium et d'aluminium, un glycol F.108°. Ce glycol est déshydraté, en milieu acide, en oxyde interne et non en hydrocarbure, comme c'est le cas pour son isomère, F.112°. Cet oxyde présente une odeur de feuilles écrasées, voisine de celle de l'oxyde isomère obtenu à partir du glycol F.112°.

D'autre part, nous avons établi que l'un des produits de la réduction selon Bouveault et Blanc de la tétrahydro-alantolactone F.148°, est le semi-acétal (VII).

Obtention de la tétrahydro-alantolactone.

Le mélange d'alantolactones a été obtenu par distillation de la fraction saponifiable et relactonisable d'huile de racines d'aunée (Inula helenium). Par hydrogénation de ce mélange en présence de nickel Raney, on obtient la tétrahydro-alantolactone, $C_{15}H_{24}O_2$, F.148°, $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ$ (éthanol); déjà décrite par Ruzicka et Van Melsen [14], qui ont montré que chacune des lactones isomères contenues dans le mélange d'alantolactones donne le même produit d'hydrogénation.

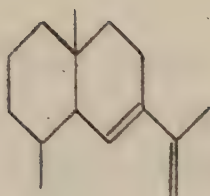
Préparation et déshydratation du glycol F.112°.

La tétrahydro-alantolactone (III) F.148°, soumise à l'action de l'hydrure double de lithium et d'aluminium, fournit avec un rendement de 95 % un glycol, $C_{15}H_{28}O_2$ (IV), F.112°, $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$ (éthanol).

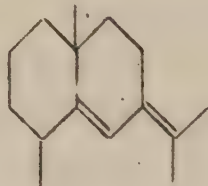
Chauffé en présence d'acide naphthalène-sulfonique, le glycol F.112° se transforme en une huile dont l'analyse élémentaire donne des résultats

très proches des valeurs calculées pour $C_{15}H_{26}$ (hydrocarbure bicyclique diénique).

Le spectre ultraviolet de cette huile montre deux maxima: $\lambda_{\max}$ 230 m μ ($\epsilon = 10.000$) et $\lambda_{\max}$ 245 m μ ($\epsilon = 8.700$). Il est vraisemblable d'après ce spectre que les hydrocarbures (X) et (XI) sont présents dans le mélange *. La chromatographie n'a pas permis de les séparer.



(X)



(XI)

A côté de ce mélange d'hydrocarbures, on isole par chromatographie une fraction huileuse (10 % environ du produit brut de déshydratation du glycol F.112°), de formule $C_{15}H_{26}O$. Nous attribuons à cette substance la formule d'un oxyde interne, et non celle d'un al-

cool insaturé de même composition centésimale, en raison de l'ordre d'élution au cours de la chromatographie (élution par l'éther de pétrole, immédiatement après les hydrocarbures), de l'absence d'insaturation vis-à-vis du tétranitrométhane, et de l'absence d'hydrogène mobile à l'analyse selon Zerevetinoff.

Préparation d'un oxyde à partir du glycol F.112° par l'intermédiaire de sa chlorhydrine.

Le glycol F.112°, en solution dans le dioxane, a été chauffé en tube scellé avec la quantité d'acide chlorhydrique nécessaire à l'estérification d'un seul des deux hydroxyles. Le mélange réactionnel contient les hydrocarbures (X) et (XI) (décelés par le spectre U.V.) ainsi que du glycol F.112° inchangé, à côté de produits chlorés.

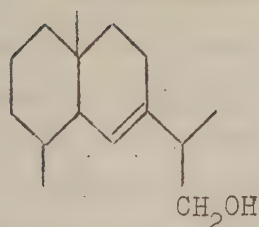
Le mélange réactionnel brut a été agité, en solution étherée, avec de la potasse anhydre. Après séparation par chromatographie, on a

* Si on calcule d'après Woodward [198] l'emplacement des maxima des hydrocarbures (X) et (XI), on trouve: pour (X): $\lambda_{\max}$ 229 m μ , et pour (XI): $\lambda_{\max}$ 244 m μ .

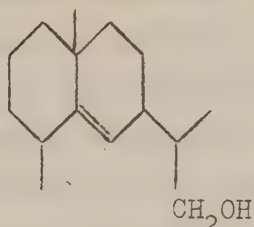
isolé: 30 % d'hydrocarbures, 10 % de glycol F.112° et 30 % d'un oxyde, $C_{15}H_{26}O$. La nature de ce dernier découle de l'analyse élémentaire, de l'absence d'insaturation vis-à-vis du tétranitrométhane, de l'absence de fonction alcool montrée par l'analyse selon Zerevetinoff ainsi que de l'ordre d'élution au cours de la chromatographie.

La chlorhydrine n'ayant pu être isolée, et sa formation étant accompagnée de celle de produits insaturés, on ne peut pas exclure la possibilité de formation, à côté de la chlorhydrine formée par estérification de l'un des hydroxyles du glycol (IV), d'une chlorhydrine par addition de HCl sur un alcool insaturé tel que (XII) ou (XIII). L'oxyde obtenu

peut donc dériver de l'une quelconque de ces chlorhydrines et l'hétérocycle oxygéné peut contenir 3, 4 ou 5 atomes de carbone.



(XII)



(XIII)

Sulfites du glycol F.112°.

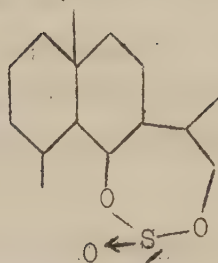
Traité par le chlorure de thionyle à froid en présence de pyridine (selon la méthode appliquée aux α -glycols [192,193]),

le glycol F.112° fournit un mélange de deux sulfites séparables par chromatographie sur silicate de magnésium, en un sulfite F.113° et un sulfite F.148°. Chacun de ces deux sulfites donne, par saponification, le glycol F.112°.

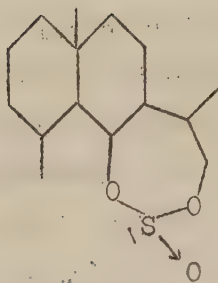
Il est vraisemblable que ces deux sulfites, dérivés du même glycol, diffèrent par les positions relatives de l'oxygène et du doublet libre sur l'atome de soufre [194] (XIV) et (XV).

La propriété de former des sulfites semble avoir été considérée jusqu'ici comme restreinte aux α - et β -glycols *. Nous avons tenté sans succès de préparer le sulfite du δ -glycol (XVI)

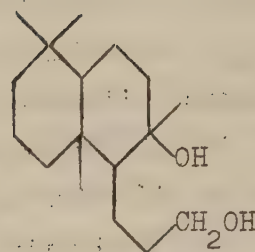
* Nous venons de prendre connaissance d'un travail de Adams et Van Duuren [205], qui décrivent un sulfite d'un glycol-1,4 (platynécine)..



(XIV)



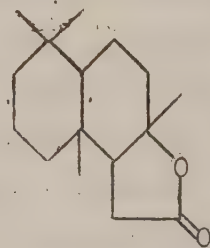
(XV)



(XVI)

Hydroxy-aldéhyde (VI) dérivé de la tétrahydro-alantolactone.

La réduction ménagée par LiAlH_4 selon Arth [134] a été appliquée à la tétrahydro-alantolactone (III). L'hydroxy-aldéhyde correspondant (VI) n'a pu être isolé pur à l'état libre, du fait de son instabilité (la facilité de transformation des γ -hydroxy-aldéhydes en semi-acétals internes correspondants est bien connue [199]); mais sa semi-carbazone, F.174-176°, a été préparée à partir de l'hydrazone T par déplacement par le semi-carbazide [112]. Le traitement de la semi-carbazone par l'acide nitreux [195] fournit, à côté de l'hydroxy-aldéhyde impur et de son semi-acétal, l'éther (IX), F.199-207°. Le spectre infrarouge de ce dernier ne montre aucune bande correspondant à un hydroxyle, mais présente une bande à $9,1 \mu$, caractéristique de la fonction éther-oxyde. Une telle réaction de doublement a déjà été décrite par Hinder et Stoll [197] dans le cas de la préparation de l'hydroxy-aldéhyde correspondant à la lactone (XVII) dérivée du sclaréol.



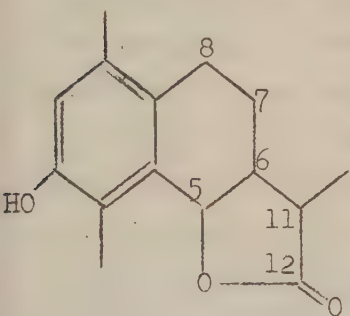
(XVII)

Isomérisation de la tétrahydro-alantolactone par l'éthylate de sodium.

L'isomérisation de la tétrahydro-alantolactone, F.148°, par l'éthylate de sodium, selon Hansen [191], nous a fourni, après séparation par relactonisation fractionnée ou par chromatographie, une lactone $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$, F.70-71°, $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$ (éthanol). Il s'agit sans doute de la "substance isomère", F.61°, obtenue par Hansen [191].

Le spectre infrarouge de la nouvelle lactone montre qu'il s'agit d'une γ -lactone, puisque la bande due au groupement lactonique est située à 5,68 μ ; pour la tétrahydro-alantolactone F.148°, cette bande est située à 5,70 μ [147].

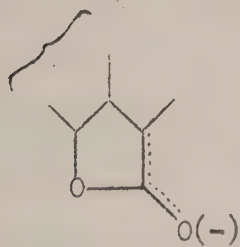
L'isomérisation par traitement alcalin de différentes lactones apparentées à la tétrahydro-alantolactone (santonines, desmotropo-santonines, pseudo-santonines) a fait l'objet d'études minutieuses, qui ont abouti à la conclusion que cette isomérisation consiste en une épimérisation du carbone C₁₁ (situé en α du carboxyle), provoquée par la formation, en milieu alcalin, d'un énolate intermédiaire [200,201,202,203].



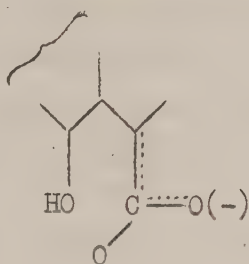
(XVIII)

Chopra, Cocker et Edward [203] ont souligné que, si la (-) α -desmotroposantonine* (XVIII) est transformée en (-) β -desmotroposantonine par chauffage en présence de carbonate de potassium dans le xylène, la transformation inverse ne s'effectue que par fusion de la (-) β -desmotroposantonine avec

la potasse. Ces auteurs interprètent ces résultats de la manière suivante: alors que le carbonate de potassium, qui n'ouvre pas le cycle lactonique, forme l'ion énolate (XIX)[200,201], la potasse forme, à par-



(XIX)



(XX)

tir du sel de sodium de l'hydroxy-acide correspondant, l'ion énolate (XX)[202]. Dans les deux cas, l'épimérisation conduit à la forme la plus stable, celle-ci étant, pour l'hydroxy-acide, celle où le carbone C₅ et le carboxyle (C₁₂) présentent le maximum d'éloignement. Un tel hydroxy-acide se transforme en

une lactone [(-) α -desmotroposantonine] dans laquelle le méthyle porté

* Une nouvelle nomenclature a été proposée récemment pour la santonine et ses dérivés [204]. Nous avons conservé ici la nomenclature utilisée au cours des travaux mentionnés.

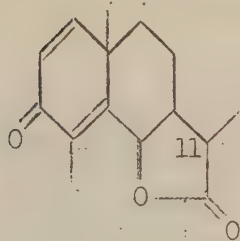
par le carbone C_{11} se trouve dans la conformation la moins stable. Lorsque cette lactone est soumise à l'action du carbonate de sodium, il se produit une épimérisation du carbone C_{11} [par l'intermédiaire de l'ion (XIX)], et on obtient une nouvelle lactone [(-) β -desmotroposantonine] dans laquelle le méthyle porté par le carbone C_{11} a la conformation la plus stable.

L'isomérisation sous l'action de l'éthylate de sodium de la tétra-hydro-alantolactone F.148° en une lactone F.71° peut être expliquée d'une manière analogue: nous avons vérifié que, par fusion avec la potasse à 210°, la lactone F.148° est transformée quantitativement en lactone F.71°, alors que cette dernière est récupérée inchangée après un tel traitement. L'isomérisation par l'éthylate de sodium est réversible et on aboutit, en partant de l'une ou de l'autre lactone, à un mélange riche en lactone F.148°. Il est vraisemblable que l'éthylate de sodium produit deux réactions différentes: dans la première de ces réactions, il ne provoque, comme le carbonate de potassium, qu'une émolisation du C=O de la fonction lactone, sans ouverture du cycle lactonique; ceci permet la transformation de la lactone F.71° en lactone F.148°, tandis que dans la seconde réaction, l'éthylate de sodium transforme la lactone en ester éthylique de l'hydroxy-acide correspondant, dont l'énolate conduit à la forme la plus stable, correspondant à la lactone F.71° (obtenue après saponification et relactonisation). Le fait qu'après un court chauffage du mélange des deux lactones on obtient presque quantitativement la lactone F.148°, tandis qu'en prolongeant le chauffage pendant plusieurs jours on aboutit à un mélange riche en lactone F.71°, semble une confirmation de cette hypothèse.

L'isomérisation des lactones sous l'influence des acides est bien connue et permet par exemple, dans le cas des γ -lactones ayant deux carbones communs avec un cycle hexanique, de passer des isomères trans aux isomères cis [197,206]. La lactone F.148° étant récupérée inchangée après un traitement acide, il est probable qu'elle est de configuration cis.

Schrecker et Hartwell [207] ont comparé les spectres infrarouges de quelques γ -lactones isomères (dans la série des micropodophylline et pod-

phyllotoxine) dans lesquelles le cycle lactonique possède deux carbones communs avec un cycle hexanique substitué. Ces auteurs ont montré que dans le cas de lactones qui ne diffèrent que par la fusion cis ou trans des deux cycles, la bande due au groupe C=O est déplacée vers les plus grandes longueurs d'onde (de 0,4 à 0,6 μ) pour les lactones cis, par rapport aux lactones trans.



(XXI)

D'autre part, les santonines α et β , qui sont toutes deux des γ -lactones de configuration trans, et qui ne diffèrent que par la configuration du méthyle en C₁₁ (XXI), montrent des différences analogues: bande à 5,59 μ pour l' α -santonine et bande à 5,63 μ pour la β -santonine [208, p.592].

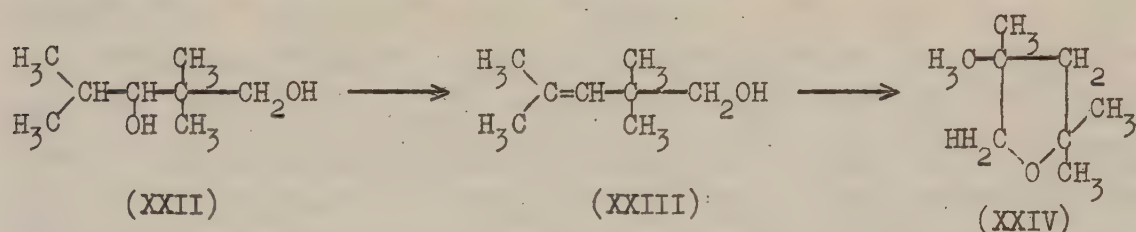
Pour les deux tétrahydro-alantolactones F.148° et F.71°, qui ne diffèrent, comme nous venons de le montrer, que par la configuration en C₁₁, les bandes correspondant au groupe C=O sont respectivement à 5,70 et 5,68 μ , c'est-à-dire à des longueurs d'onde plus élevées que pour les santonines α ou β . On voit que les différences dans la position de la bande due au groupe C=O pour les deux groupes de lactones mentionnés (santonines et tétrahydro-alantolactones) sont comparables à celles qui existent d'après Schrecker et Hartwell [207] entre deux lactones isomères qui ne diffèrent que par la fusion cis ou trans du cycle lactonique au cycle carboné auquel il est rattaché. Cependant, étant donné que les santonines et les tétrahydro-alantolactones, qui ont des structures semblables en ce qui concerne le squelette carboné et le groupement lactonique, présentent par ailleurs des différences importantes dans leur constitution, le déplacement de la bande lactonique pourrait aussi avoir une autre cause.

Préparation et déshydratation du glycol F.108°.

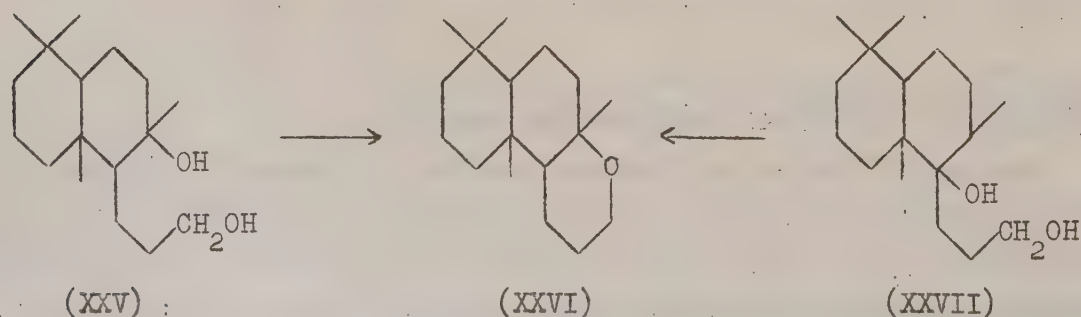
Soumise à l'action de l'hydrure double de lithium et d'aluminium, la lactone F.71° est transformée en glycol F.108°, $[\alpha]_D = -13^\circ$ (éthanol). La déshydratation de ce glycol (IV) par distillation sur acide β -naphtalène-sulfonique fournit une substance huileuse, pour laquelle l'analyse indique la formule C₁₅H₂₆O, qui correspond à l'élimination d'une molécule

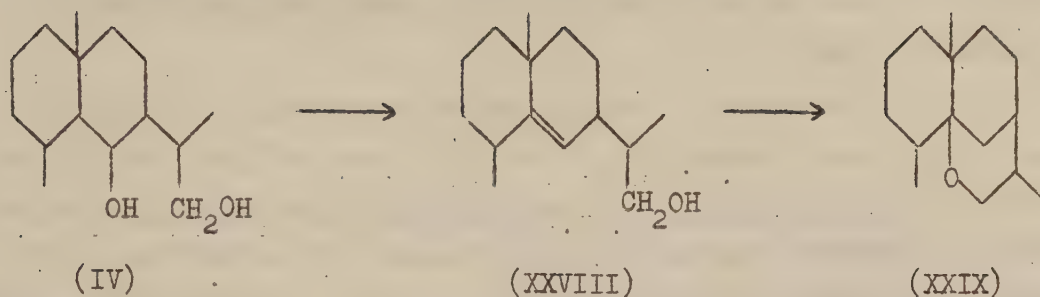
d'eau à partir du glycol (IV). Cette substance peut donc être, soit un oxyde interne, soit un alcool insaturé. L'absence de coloration avec le tétranitrométhane et l'absence de bande correspondant à une fonction hydroxyle dans le spectre I.R. de cette substance, excluent la seconde possibilité. En outre, ce spectre I.R. présente à 9,26 μ une bande qui peut être due à la présence dans la molécule d'un cycle tétrahydro-furanique ou -pyranique (difficiles à distinguer par spectrographie I.R. [209]).

Etant donnée la structure du glycol (IV), qui possède un hydroxyle secondaire placé entre deux carbones tertiaires, les deux formules (XXIX) et (XXXI) peuvent être envisagées pour l'oxyde interne obtenu. En effet, Franke [210] a observé que le β -glycol (XXII), soumis à l'action d'un acide, conduit au dérivé tétrahydro-furanique (XXIV):

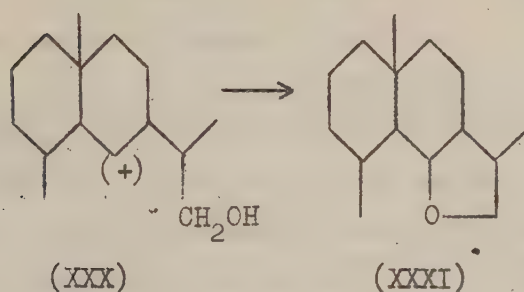


Ceci s'explique facilement si l'on admet que l'alcool insaturé (XXIII) intervient comme intermédiaire dans cette réaction. On sait que les alcools γ -insaturés se cyclisent facilement en dérivés du tétrahydro-furane [212,213]. Le fait que les deux glycols (XXV) et (XXVII) obtenus respectivement à partir de l'ambréinolide [12] et de l'isoambréinolide [211] fournissent, lorsqu'on les chauffe en milieu acide, le même oxyde (XXVI), peut s'expliquer à l'aide de la même hypothèse.





Dans le cas de la déshydratation du glycol (IV), l'alcool (XXVIII) pourrait conduire à l'oxyde (XXIX). Cependant, il n'est pas exclu que l'oxyde (XXXI) puisse aussi se former, soit par un intermédiaire ionique tel que (XXX), soit par un mécanisme du type bimoléculaire interne.



L'oxyde obtenu, qui est huileux, pourrait d'ailleurs être un mélange des deux produits.

Il semble assez surprenant que les deux glycols isomères (IV), qui ne diffèrent que par la configuration au carbone C_{11} , se comportent de manière si différente

en milieu acide, l'un se déshydratant en diène, l'autre fournissant dans les mêmes conditions un oxyde interne comme la plupart des glycols-1,4.

Remarquons que c'est le glycol F.1112° provenant de la lactone la plus stable (F.148°) (celle pour laquelle le méthyle en C_{11} a la configuration équatoriale) qui ne donne pas d'oxyde par déshydratation. L'examen des modèles moléculaires de ce glycol montre que le δ -oxyde qui en découlerait aurait le méthyle en C_{11} en position axiale, c'est-à-dire que le δ -oxyde formé à partir de ce glycol serait moins stable que l'oxyde formé à partir du glycol isomère qui provient de la lactone la moins stable. On peut faire les mêmes remarques dans le cas de la transformation des glycols en γ -oxydes par un mécanisme du type S_{N2} interne: l'oxyde aurait alors nécessairement la configuration trans, et à la lactone la moins stable correspondrait l'oxyde le plus stable.

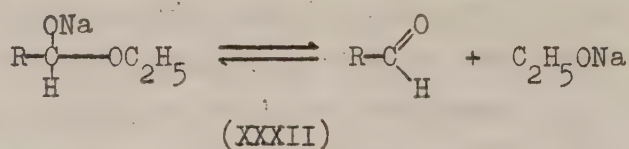
Réduction de la tétrahydro-alantolactone F.148° par la méthode de Bouveault et Blanc.

La réduction de la tétrahydro-alantolactone par le sodium et l'alcool absolu selon Bouveault et Blanc [14], conduit à un produit neutre, huileux (rendement 60 %). La chromatographie de ce produit permet de séparer une fraction cristallisée, F.112° (10 % de la fraction neutre), identique au glycol obtenu par réduction de la lactone F.148° par LiAlH_4 . Aucune fraction n'a fourni le glycol F.108° obtenu par réduction de la lactone F.71° par LiAlH_4 .

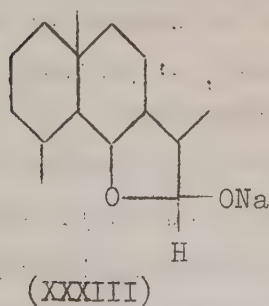
L'analyse élémentaire du produit principal, huileux, conduit à lui attribuer la formule $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$. Ce produit huileux est transformé par chauffage ou par action des acides en éther (IX), F.207°; du semi-acétal (VII), identifié par l'épreuve du point de fusion de mélange.

Hansley [214] a souligné que la réaction de Bouveault et Blanc comporte une série d'intermédiaires, qui impliquent des acétals sodés. L'une des étapes de la réaction est la scission, en une réaction réversible, de l'acétal sodé (XXXII) en aldéhyde et en alcoolate; l'aldéhyde ainsi obtenu subit une nouvelle réduction, par l'intermédiaire d'un dérivé sodé, et est transformé en alcool. Nous n'avons pas trouvé mention dans la littérature de cas où la réduction s'arrête à l'aldéhyde.

Cependant, il est possible que l'acétal sodé (XXXII) qui interviendrait, d'après le mécanisme proposé



par Hansley [214], dans la réduction de la tétrahydro-alantolactone, possède une stabilité plus grande que l'alcoolate de l'hydroxy-aldéhyde correspondant; on sait que les γ -hydroxy-aldéhydes montrent une grande tendance à se cycliser en semi-acétals internes généralement plus stables (voir revue de H. Normant [199]).



Partie expérimentale

Hydrogénation du mélange d'alantolactone et isoalantolactone.

55 g du mélange de lactones (fraction saponifiable et relactonisable de l'huile de racine d'aunée) en solution dans 150 cm³ d'éthanol, sont agités pendant 6 heures à 120° en présence de 10 g de nickel Raney, sous une pression d'hydrogène de 100 kg.

Après deux recristallisations dans l'éthanol on obtient 50 g de tétrahydro-alantolactone, F.147-148°, $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ$ (éthanol; c = 2,012).

Trouvé : C 75,99 % H 10,46 %

Calculé pour C₁₅H₂₄O₂ : C 76,22 % H 10,24 %

Réduction de la tétrahydro-alantolactone (III), F.148°, en glycol (IV), F.112°.

A 0,840 g de lactone en solution dans 5 cm³ d'éther anhydre on ajoute 1 g de LiAlH₄ en solution dans 50 cm³ d'éther anhydre. Après le traitement habituel on isole 0,830 g de produit neutre qui, après recristallisation dans le méthanol, puis dans l'acétate d'éthyle, fond à 110-112°; $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$ (éthanol; c = 1,078).

Trouvé : C 74,88 % H 11,76 % H⁺ 0,83 %

Calculé pour C₁₅H₂₈O₂ : C 74,95 % H 11,74 % H⁺ 0,84 %

Déshydratation du glycol (IV), F.112°.

0,455 g de glycol sont introduits dans un tube à boules avec 0,020 g d'acide β-naphtalène-sulfonique. On chauffe pendant 15 minutes sous 15 mm, puis on distille sous 0,1 mm. E.100° (température du bain d'air). Le produit obtenu (0,300 g), huile incolore, assez mobile, est chromatographié sur 9 g d'alumine (activité I). Pour chaque élution on a employé 30 cm³ de solvant.

1) Ether de pétrole purifié.. ..	0
2) Ether de pétrole purifié.. ..	0,112
3) Ether de pétrole purifié.. ..	0,042
4) Ether de pétrole purifié.. ..	0,032
5) Ether de pétrole purifié.. ..	0,036
6) Ether de pétrole + 5 % benzène..	0,009
7) Ether de pétrole + 10 % benzène	0,007
8) Ether de pétrole + 25 % benzène	0,002
9) Ether de pétrole + 50 % benzène	0,007
10) Benzène	trace
11) Benzène + 25 % éther	0,014
12) Ether	0,014
13) Ether	0
	0,275

Fraction 1 E.90°, sous 0,1 mm (température du bain d'air).

Trouvé : C 87,21 % H 12,16 %

Calculé pour $C_{15}H_{24}$: C 88,16 % H 11,84 %

Le spectre U.V. présente deux maxima entre 215 et 300 mμ, $\lambda_{\max}^{230}$ mμ, $\epsilon = 10.000$ et $\lambda_{\max}^{245}$ mμ, $\epsilon = 8.700$ (voir figure 17 ci-contre).

Fraction 5 E.90°, sous 0,1 mm (température du bain d'air).

Trouvé : C 80,99 % H 11,82 %

Calculé pour $C_{15}H_{26}O$: C 81,02 % H 11,79 %

Transformation du glycol (IV), F.112°, en chlorhydrine et transformation de celle-ci en oxyde.

A 2,9 g de glycol en solution dans 10 cm³ de dioxane anhydre on ajoute 8,7 cm³ d'une solution anhydre d'acide chlorhydrique dans le dioxane, contenant 0,450 g de HCl (quantité théorique pour l'estérification d'un seul hydroxyle du glycol). On chauffe en tube scellé pendant 17 heures à 110°.

Le produit de la réaction est dilué dans 50 cm³ d'éther anhydre, et on ajoute à cette solution 3 g de potasse anhydre pulvérisée. On agite pendant 3 heures, puis on filtre la solution et on agite à nouveau pendant 3 heures avec une nouvelle quantité de potasse anhydre. Après évaporation du solvant on obtient 2,630 g de substance huileuse. On chromatographie sur 80 g d'alumine. La première fraction (0,980 g), éluee par

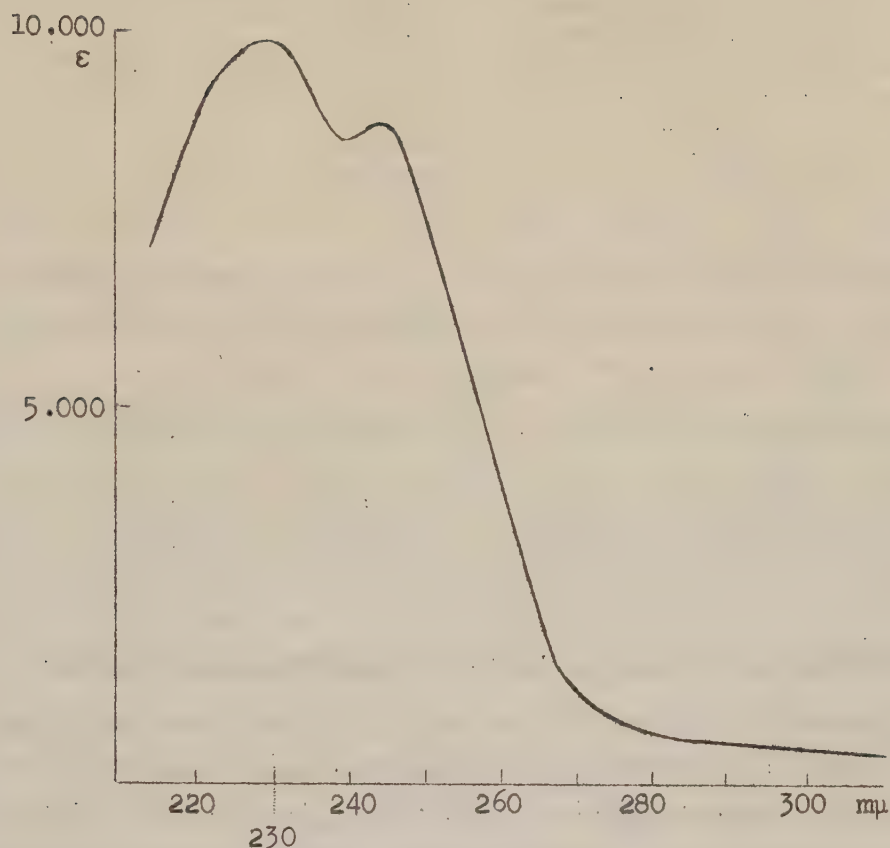


Figure 17.

Spectre d'absorption U.V. du mélange
d'hydrocarbures $C_{15}H_{24}$ (fraction 1):

l'éther de pétrole, est, d'après son spectre U.V., constituée essentiellement par des hydrocarbures (λ_{max} 230 mμ, $\epsilon = 9.000$; λ_{max} 245 mμ, $\epsilon = 7.500$). Les autres fractions éluées par l'éther de pétrole, ainsi que les fractions éluées par les mélanges éther de pétrole-benzène sont réunies (au total 0,870 g) et soumises à une nouvelle chromatographie. Les fractions éluées par le benzène et par l'éther contiennent des produits chlorés et du glycol F.112° (0,260 g).

La seconde chromatographie est effectuée sur 26 g d'alumine, activité I. Pour chaque élution on a employé 80 cm³ de solvant.

1) Ether de pétrole	0,070	$n_D^{20} = 1,5002$
2) Ether de pétrole + 5 % benzène ..	0,296	
3) Ether de pétrole + 10 % benzène ..	0,183	
4) Ether de pétrole + 25 % benzène ..	0,154	
5) Ether de pétrole + 50 % benzène ..	0,094	$n_D^{20} = 1,5003$
6) Benzène	0,012	
7) Benzène	trace	
	0,809	

Les spectres U.V. des fractions 2 et 5 ne présentent aucun maximum entre 215 et 300 mμ. Chacune de ces fractions est distillée dans un tube à boules, sous 0,1 mm. E.90° (température du bain d'air).

Fraction 2	trouvé	C 80,48 %	H 11,41 %
Fraction 5	trouvé	C 80,58 %	H 11,58 %
	Calculé pour $C_{15}H_{26}O$:	C 81,02 %	H 11,79 %

Transformation du glycol (IV) F.112° en sulfites (XIV) et (XV).

A 1 g de glycol F.110-112°, en solution dans 15 cm³ de dioxane anhydre on ajoute 0,33 cm³ de pyridine anhydre, puis on refroidit la solution entre 10 et 15°. On ajoute alors, sous agitation et en évitant toute élévation de température, 0,32 cm³ de SOCl₂ fraîchement distillé. On laisse en contact une demi-heure. On verse dans l'eau et épuise à l'éther. La solution étherée est lavée plusieurs fois avec une solution diluée d'acide chlorhydrique, puis avec une solution de bicarbonate de sodium, et enfin à l'eau. Après évaporation du solvant on obtient 1,130 g de produit cristallisé, qui est chromatographié sur 45 g d'un mélange silicate de magnésium-célite (2:1). Pour chaque élution on a employé 150 cm³ de solvant.

1) Ether de pétrole	0,003
2) Ether de pétrole	0
3) Ether de pétrole + 5 % benzène..	0
4) Ether de pétrole + 10 % benzène ..	0
5) Ether de pétrole + 25 % benzène ..	trace
6) Ether de pétrole + 50 % benzène ..	0,122
7) Ether de pétrole + 75 % benzène ..	0,299
8) Benzène	0,291
9) Benzène + 5 % éther	0,160
10) Benzène + 10 % éther	0,013
11) Ether	0,097
12) Ether	trace
	0,982

Fraction 6: Après recristallisation dans le méthanol, le dioxane aqueux, l'acétone, puis sublimation sous 0,1 mm à 120° (température du bain d'air): F.145-148°.

Trouvé : C 62,92 % H 9,13 % S 11,41 %

Fraction 8: Après recristallisation dans le dioxane aqueux, le méthanol, puis l'acétone additionné d'éther de pétrole: F.107-113°.

Trouvé : C 62,88 % H 9,18 % S 11,09 %

Calculé pour $C_{15}H_{26}O_3S$: C 62,90 % H 9,15 % S 11,20 %

Réduction ménagée de la tétrahydroalantolactone (III) F.148° par $LiAlH_4$.

A une solution de 10 g de lactone F.148° dans 80 cm³ de tétrahydrofurane refroidie à -15°, on ajoute lentement une solution refroidie de 0,540 g de $LiAlH_4$ dans 8 cm³ de tétrahydrofurane. On maintient la température à -15° pendant une demi-heure, puis on laisse revenir à la température ambiante. On verse dans l'eau, acidifie, épuise à l'éther, lave la solution étherée à l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant on obtient 9,870 g d'un mélange de cristaux et d'huile, qu'on traite aussitôt par 10 g de réactif T en solution dans 120 cm³ d'alcool absolu additionné de 12 cm³ d'acide acétique.

Après le traitement habituel on sépare 6,5 g de fraction non cétonique, qui, après deux recristallisations dans le méthanol, fond à 144-146°. Mélange avec la tétrahydroalantolactone F.148°: pas d'abaissement du point de fusion.

On prélève 50 cm³ (soit 10 % environ) de la solution aqueuse d'hydrazone T. On y ajoute 5 g de chlorhydrate de semi-carbazide, puis, par addition d'une solution d'acide chlorhydrique, on amène le pH de la solution à environ 5. Après quelques minutes des cristaux apparaissent. Après une demi-heure on essore la semi-carbazone formée. Après recristallisation dans le méthanol, puis dans le benzène, on obtient 0,270 g de semi-carbazone, F.174-176°.

Trouvé : C 65,10 % H 9,84 % N 14,04 %

Calculé pour $C_{16}H_{29}O_2N_3$: C 65,09 % H 9,90 % N 14,23 %

Le reste de la solution d'hydrazone T a fourni, après acidification,

2,5 g de produit huileux, à partir duquel il n'est pas possible de préparer une semi-carbazone.

0,800 g de cette huile sont distillés dans un tube à boules sous 0,1 mm, E.100° (température du bain d'air). La fraction de tête est huileuse, tandis que des cristaux apparaissent dans la fraction de queue.

Fraction de tête: $n_D^{20} = 1,4857$

Trouvé : C 76,07 % H 10,78 %

Calculé pour $C_{15}H_{26}O_2$: C 75,58 % H 11,00 %

La fraction de queue est additionnée d'alcool, puis les cristaux sont essorés. On obtient ainsi 0,100 g de produit, F.140-190°, qu'on purifie par chromatographie sur 3 g d'alumine (activité I). Les éluations par les mélanges éther de pétrole-benzène fournissent 0,070 g de produit qui, après recristallisation dans le dioxane aqueux, puis dans un mélange alcool-benzène, fond à 204-207° (éther oxyde IX).

Trouvé : C 78,74 % H 11,04 % "H+" 0 %

Calculé pour $C_{30}H_{50}O_3$: C 78,55 % H 10,99 % "H+" 0 %

Poids moléculaire selon Rast: Trouvé : 457

Calculé pour $C_{30}H_{50}O_3$: 458

Ismérisation de la tétrahydroalantolactone F.148° (III) par l'éthylate de sodium.

10 g de sodium sont dissous dans 120 cm³ d'éthanol absolu, puis la solution est chauffée à reflux pendant 30 minutes. On ajoute alors 2,8 g de tétrahydroalantolactone F.146-148°, et on chauffe à reflux pendant quatre heures. Puis on évapore une partie de l'alcool et on ajoute 100 cm³ d'eau et on chauffe quelques minutes pour saponifier. Après refroidissement on ajoute 200 g environ de glace pilée, puis on acidifie avec une solution d'acide sulfurique à 20 %, en évitant que la température s'élève au-dessus de 20°. On épuise à l'éther, puis effectue une relactonisation fractionnée (voir chapitre II, page 32). On sépare ainsi:

1) Après 2 heures: 1,920 g F.148° (lactone initiale)

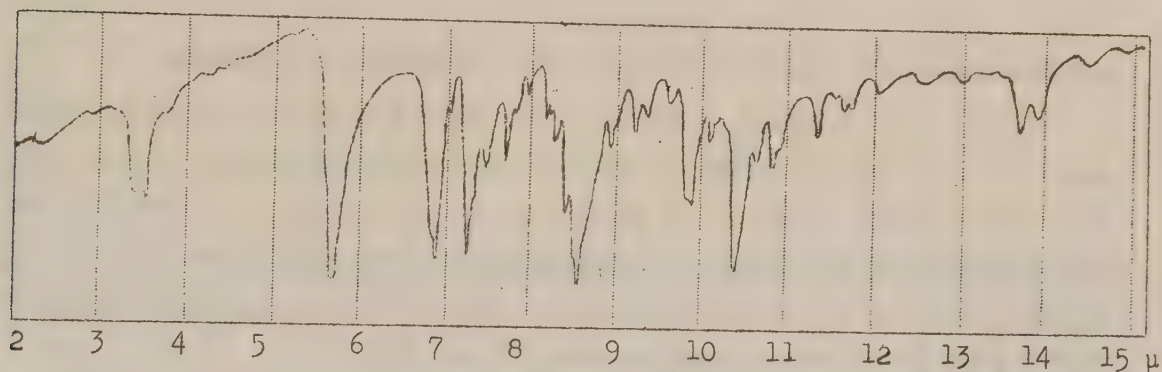
2) Après 4 heures: 0,790 g Mélange de cristaux et d'huile

3) Non relactonisé: 0,080 g.

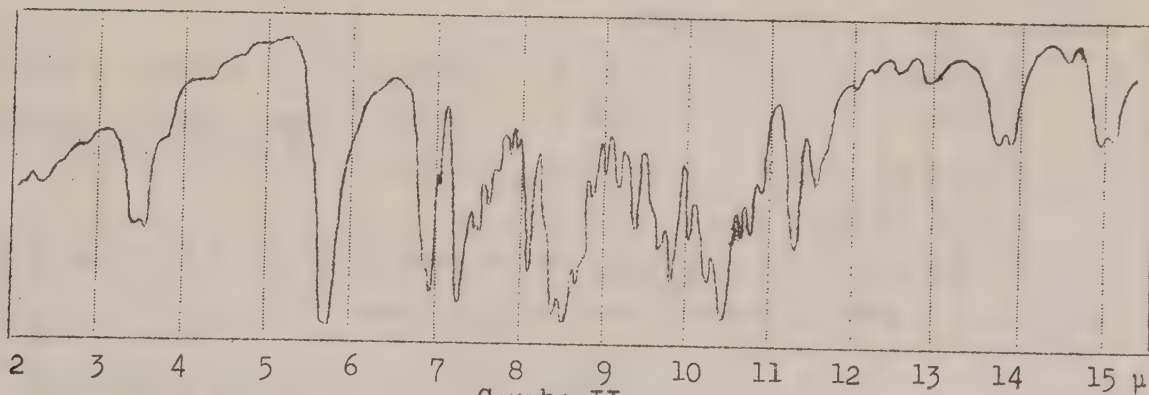
La fraction 2 est chromatographiée sur 24 g d'un mélange silicate de magnésium-célite (2:1). Pour chaque élution on a employé 100 cm³ de solvant. Après une élution à l'éther de pétrole, la seconde élution (éther de pétrole + 5 % benzène) fournit 0,280 g de produit, F. 55-65°, qui, après recristallisation dans le méthanol aqueux, fond à 70-71°. $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$ (éthanol; c = 1,990).

Trouvé : C 76,17 % H 10,03 %

Calculé pour C₁₅H₂₄O₂ : C 76,22 % H 10,24 %



Courbe I.



Courbe II.

Figure 18.

Spectres infrarouges de la tétrahydro-alantolactone, F. 148°, (courbe I) et de son isomère, F. 71° (courbe II).

Isomérisation de la tétrahydro-alantolactone, F.148°, (III) par la potasse.

0,500 g de tétrahydro-alantolactone, F.146-148°, et 1 g de potasse sont chauffés ensemble jusqu'à 210°. On laisse refroidir le mélange, puis on reprend par l'eau. La solution aqueuse est acidifiée par un acide dilué, puis épuisée à l'éther. On obtient un produit, F.40-60°, qui, après recristallisation dans le méthanol aqueux, puis dans l'acétone aqueux, fournit 0,400 g de lactone, F.70-71°. Mélange avec la lactone de même point de fusion obtenue par isomérisation de la lactone F.148° par l'éthylate de sodium: F.70-71°.

Isomérisation de la lactone F.71° par l'éthylate de sodium.

0,200 g de lactone F.71° sont chauffés à reflux pendant 30 minutes avec 20 cm³ d'une solution d'éthylate de sodium contenant 2 g de sodium. On prélève alors 5 cm³ de la solution, qu'on verse dans l'eau. On acidifie la solution et épuise à l'éther. Après évaporation de l'éther et recristallisation du résidu cristallin dans l'éthanol aqueux on obtient 0,043 g de tétrahydro-alantolactone, F.146-148°.

Le reste de la solution d'éthylate et de lactone est chauffé à reflux pendant quatre jours. Après fractionnement du mélange par relactonisation fractionnée on sépare:

- | | | |
|----------------------|---------|--------------------------------|
| 1) Après 2 heures : | 0,087 g | Mélange de cristaux et d'huile |
| 2) Après 3 heures : | 0,020 g | F.69-71° |
| 3) Après 5 heures : | 0,014 g | F.69-71° |
| 4) Non relactonisé : | 0,026 g | |
- (après recristal. dans
méthanol aqueux.)

La fraction 1 est un mélange de lactone F.148° et F.71°. Les fractions 2 et 3 sont constituées par de la lactone F.71°.

Réduction de la tétrahydro-alantolactone (III), F.71°, en glycol (IV), F.108°.

A 0,510 g de lactone F.71° en solution dans 5 cm³ d'éther anhydre, on ajoute 0,300 g de LiAlH₄ en solution dans 20 cm³ d'éther anhydre. Après le traitement habituel on isole 0,520 g de produit qui, après recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole, puis dans l'al-

cool aqueux fond à 105-108°, $[\alpha]_D = -13^\circ$ (éthanol; $c = 2,212$).

Trouvé : C 74,94 % H 12,03 % "H⁺" 0,83 %

Calculé pour $C_{15}H_{28}O_2$: C 74,95 % H 11,74 % "H⁺" 0,84 %

Mélange avec le glycol isomère (F.112°): F.80-100°.

Déshydratation du glycol (IV), F.108°.

On chauffe ensemble, dans un tube à boules, à 100° et sous une pression de 15 mm, 0,055 g de glycol, F.105-108°, et 0,003 g d'acide β -naphthalène-sulfonique, puis on distille sous 0,1 mm; E.85° (température du bain d'air).

Trouvé : C 81,23 % H 11,85 %

Calculé pour $C_{15}H_{26}O$: C 81,02 % H 11,79 %

Réduction de la tétrahydro-alantolactone, F.148°, (III) par la méthode de Bouveault et Blanc.

Une solution de 1,2 g de lactone F.146-148° dans 30 cm³ d'éthanol absolu est versée sur 3 g de sodium. On chauffe à reflux jusqu'à dissolution complète du sodium (30 minutes environ), puis on ajoute 100 cm³ d'eau et on chauffe encore 10 minutes, pour saponifier la lactone qui n'est pas entrée en réaction. On obtient 0,820 g de produit neutre et 0,400 g de produit saponifiable.

Des cristaux apparaissent dans la fraction neutre. Après addition d'alcool aqueux ces cristaux sont séparés par essorage et fournissent, après recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole, 0,063 g de produit F.102-108°. Mélange avec le glycol F.108°: F.80-100°. Mélange avec le glycol F.112°: F.102-110°.

Les eaux-mères fournissent un produit huileux qui est purifié par chromatographie sur alumine (activité I). On obtient, à partir d'une élution par l'éther, 0,550 g de produit huileux. 0,070 g de ce produit sont distillés dans un tube à boule, sous 0,1 mm; E.110° (température du bain d'air).

Trouvé :	C 75,36 %	H 11,36 %	"H ⁺ " 0,30 %
Calculé pour $C_{15}H_{26}O_2$:	C 75,58 %	H 11,00 %	"H ⁺ " 0,32 %

0,100 g de ce produit huileux sont chauffés pendant 15 minutes à 150° sous 15 mm. Puis on distille dans un tube à boule, sous 0,1 mm. Après un produit de tête, huileux, on observe une sublimation, vers 180-190° (température du bain d'air). Le produit cristallisé est purifié par recristallisation dans l'alcool aqueux, puis dans l'éther de pétrole, puis dans un mélange éther-méthanol. Le produit pur fond à 202-207°. Mélange avec l'éther (IX), F.207°: F.202-207°.

* * *

CONCLUSIONS

Entrepris dans le but d'obtenir certains dérivés de sesquiterpènes possédant dans leur molécule un hétérocycle oxygéné, afin de les comparer du point de vue olfactif avec des substances déjà connues, le travail que nous avons effectué n'a pas toujours conduit aux résultats espérés. L'étude de quelques problèmes particuliers qui sont apparus au cours de ces essais s'est substitué provisoirement au but initial.

1. En ce qui concerne les rapports entre l'odeur et la constitution, nous avons montré que l'odeur ambrée qui appartient à certains oxydes internes à 16 ou 17 atomes de carbone dérivés de l'ambréine ou du sclaréol, ne se retrouve pas dans un oxyde interne à 15 atomes de carbone préparé à partir de la tétrahydro-alantolactone.

2. Notre travail apporte une contribution à l'étude de la cyclisation de quelques substances sesquiterpénoïdiques, en milieu acide. La cyclisation de certains composés aliphatiques insaturés, d'un accès généralement assez facile, permet d'obtenir leurs isomères polycycliques, dont la synthèse par d'autres voies serait souvent longue et difficile. Mais lorsqu'on applique cette méthode de synthèse à des molécules complexes, pouvant donner naissance à plusieurs squelettes polycycliques différents, il y a compétition entre les différents modes de réaction qui peuvent intervenir, et on aboutit généralement à des mélanges de substances isomères. Le choix du catalyseur et des conditions de la réaction peuvent orienter préférentiellement celle-ci vers la formation d'un édifice polycyclique donné.

A) Nous avons étudié la cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (I) * par l'acide formique, et montré la complexité du mélange

* les formules sont contenues dans le résumé ci-après.

obtenu. Ce mélange contient les lactones sesquiterpénoidiques (II), (III), (IV), apparentées au bisabolène et à l'ambreinolide, et une lactone probablement apparentée au cadinène.

Des modifications, en apparence insignifiantes, dans les conditions opératoires, peuvent avoir sur le cours de la réaction des répercussions sensibles, qui se traduisent par des différences importantes dans les proportions des divers produits obtenus.

La cyclisation de quelques terpènes comportant une fonction alcool allylique a déjà été étudiée par différents auteurs. L'obtention des lactones (III) et (IV) par cyclisation du β -hydroxy-farnésylacétate d'éthyle (I) et saponification, confirme le rôle essentiel que joue la fonction alcool allylique dans de telles réactions: sa présence entraîne l'introduction d'un hydroxyle sur le carbone juxtanucléaire au cycle formé.

B) Schinz [40] a déjà souligné qu'un diène aliphatique qui, d'après la polarisabilité de ses doubles liaisons, pourrait donner naissance à un cycle pentanique, reste inchangé dans les conditions de formation d'un cycle hexanique.

Nous avons fait une constatation analogue dans le cas de l'acide méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexène-1' yl)-6 hexadiène-2(trans), 4(trans) oïque (VI), qui n'est pas cyclisé par l'acide formique. Mais des conditions de cyclisation plus énergiques le transforment en une lactone tricyclique, dont la molécule semble contenir un cycle pentanique (VII).

C) Nous avons observé la différence de comportement de deux γ -glycols stéréoisomères (IX) dérivés de la tétrahydro-alantolactone (VIII), qui ne diffèrent que par l'orientation du méthyle en C_{11} . Alors que l'un de ces glycols subit une cyclo-déshydratation en oxyde interne comme la plupart des γ -glycols, son isomère se déshydrate dans les mêmes conditions en hydrocarbures diéniques. La stabilité de l'hétérocycle formé, qui porte un méthyle en position équatoriale alors que son isomère porterait ce méthyle en position axiale, pourrait avoir une influence sur l'orientation de la réaction.

3. Nous avons montré que la tétrahydro-alantolactone (VIII), comme les desmotroposantonines, peut subir, en milieu alcalin, une épimérisation au carbone tertiaire situé en α du carboxyle (C_{11}).

4. Nous avons établi qu'un γ -glycol (IX) dérivé de la tétrahydro-alantolactone donne, par action du chlorure de thionyle, deux sulfites stéréoisomères. Une observation analogue a déjà été signalée [194] dans le cas d'un β -glycol.

5. En appliquant la réaction de Bouveault et Blanc à la tétrahydro-alantolactone (VIII), nous avons observé que le glycol (IX) ne se forme qu'en faible rendement et que la réaction s'arrête au semi-acétal (X). Hansley a proposé, pour la réaction de Bouveault et Blanc, un mécanisme selon lequel le sel de sodium de ce semi-acétal interne serait un intermédiaire de la réduction en glycol; l'isolement de ce produit peut donc être un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse de Hansley.

6. Notre travail apporte quelques renseignements spectrographiques concernant l'absorption dans l'ultraviolet de quelques acides $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -insaturés et l'absorption de quelques δ -lactones dans l'infrarouge.

7. Pour le fractionnement d'un mélange de lactones nous avons mis au point une technique de relactonisation fractionnée, basée sur la différence de vitesse de lactonisation des hydroxy-acides. Cette technique s'est révélée assez précise pour séparer, par exemple, deux lactones stéréoisomères [tétrahydro-alantolactones (VIII)] qui ne diffèrent que par l'orientation d'un méthyle placé sur le cycle lactonique, en α du carboxyle.

* * *

R É S U M É

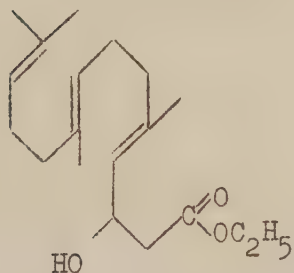
Notre travail comprend deux parties: 1) Synthèses de quelques lactones sesquiterpénoïdiques à 17 et 16 atomes de carbone; 2) Isomérisation et étude de quelques dérivés de la tétrahydroalantolactone.

1.- Nous avons préparé quelques lactones sesquiterpénoïdiques polycycliques, par cyclisation d'un acide aliphatique à 17 atomes de carbone, ou par cyclisation d'un acide monocyclique à 16 atomes de carbone.

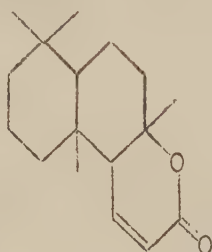
Si les résultats d'une cyclisation peuvent, dans les cas les plus simples, être prévus avec certitude grâce à de nombreux travaux publiés au cours des cinquante dernières années, il n'en va pas toujours de même lorsqu'on cyclise des molécules plus complexes, pouvant donner naissance à plusieurs squelettes polycycliques différents. Notre travail apporte une contribution à l'étude de la cyclisation de quelques substances appartenant à la série sesquiterpénique.

A) Nous avons préparé, à partir du farnésal, le β -hydroxy-farnésyl-acétate d'éthyle (triméthyl-5,9,13 hydroxy-3 tétradécatriène-4,8,12 oate d'éthyle) (I) que nous avons cyclisé par l'acide formique. Cette cyclisation fournit un mélange très complexe d'où nous avons isolé huit produits cristallisés, à l'aide d'une méthode de fractionnement des lactones que nous avons mise au point à cette occasion. Les formules (II), (III) et

(IV) (correspondant à des substances non encore décrites) ont pu être établies pour trois des constituants du mélange.



(I)



(II)

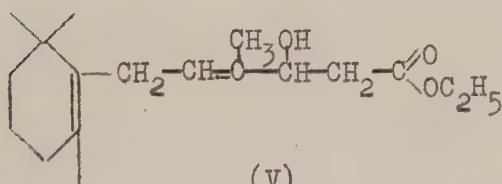


(III)

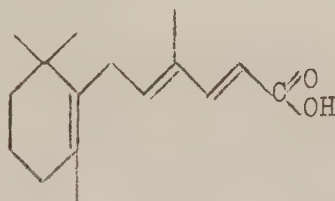


(IV)

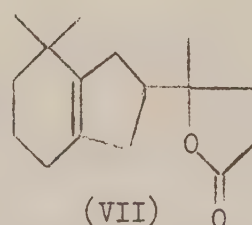
B) Nous avons préparé l'hydroxy-3 méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexène-1' yl)-6 hexène-4 oate d'éthyle (V) qui, après déshydratation en milieu acide et saponification, fournit l'acide méthyl-4 (triméthyl-2',6',6' cyclohexène-1' yl)-6 hexadiène-2 (trans) 4 (trans) oïque (VI). Nous avons cyclisé ce dernier en une lactone tricyclique pour laquelle nous proposons la formule (VII):



(V)



(VI)

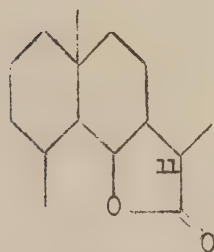


(VII)

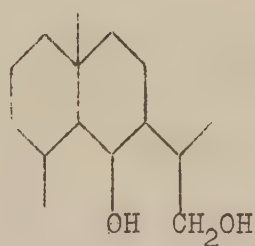
2.- L'isomérisation, en milieu alcalin, de la tétrahydroalantolactone F.148° (VIII) fournit une lactone F.71° dont nous avons pu préciser la formule: les deux lactones isomères ne diffèrent que par l'orientation du méthyle en C₁₁.

Par réduction de la tétrahydroalantolactone (VIII) au moyen de LiAlH₄, nous avons préparé un glycol, F.112° (IX); ce glycol est déshydraté, en milieu acide, en un mélange d'hydrocarbures diéniques, alors

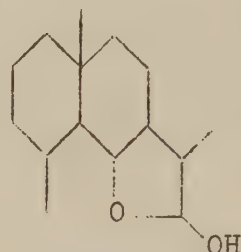
que le glycol isomère, F.108°, obtenu à partir de la lactone F.71° subit, dans les mêmes conditions, une cyclodéshydratation en oxyde interne.



(VIII)



(IX)



(X)

Nous avons, en outre, préparé quelques nouveaux dérivés de la tétrahydroalantolactone (VIII): sulfites du glycol (IX), semi-acétal (X). De plus, nous avons établi que la réduction de la tétrahydroalantolactone (VIII) par la méthode de Bouveault et Blanc fournit le semi-acétal (X) à côté du glycol F.112° (IX).

* * *

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E.LEDERER. Travaux récents sur la chimie des parfums d'origine animale.
Ind.Parf., 1, 110 et 148, 1946.
- [2] G.A.FESTER. Materias odoríferas del reino animal.
Rev.Fac.Quim.Ind.Agric.Santa-Fé (Argentine), 13, n° 22, 1944.
- [3] E.LEDERER. Cdeur et parfums des animaux.
Progr.Chim.Subst.Organ.Natur., 6, 87, 1950.
- [4] E.LEDERER. Odeurs et parfums d'origine animale.
Ind.Parf., 6, 362, 1951.
- [5] E.LEDERER. Chimie de l'ambréine.
Ind.Parf., 8, 189, 1953.
- [6] Y.-R.NAVES. Les récents progrès de la chimie des parfums synthétiques.
Bull.Soc.Chim.France, 1950, 1.
- [7] Y.-R.NAVES. Nouveaux progrès dans la chimie et l'industrie des parfums synthétiques.
Chimia, 8, 175, 1954.
- [8] L.RUZICKA. Sur les produits à odeur de musc et les cycles à grand nombre de chaînons.
Bull.Soc.Chim.France, 43, 1145, 1928.
- [9] M.G.J.BEETS. Les progrès récents de la chimie macrocyclique.
Ind.Parf., 8, 198, 1953.
- [10] E.LEDERER. Chemistry and Biochemistry of the scent glands of the beaver (Castor fiber).
Nature, 157, 231, 1946.
- [11] L.RUZICKA, C.F.SEIDEL und M.PFEIFFER. Ueber die flüchtigen Bestandteile des grauen Ambra. I. Isolierung von Dihydro- γ -jonon.
Helv.Chim.Acta, 31, 827, 1948.
- [12] C.COLLIN-ASSELINÉAU, E.LEDERER, D.MERCIER et J.POLONSKY. Sur quelques produits d'oxydation et de dégradation de l'ambréine.
Bull.Soc.Chim.France, 1950, 720.
- [13] E.LEDERER, D.MERCIER et G.PEROT. Sur les constituants de l'ambre gris. III. Structure chimique de l'ambréine.
Bull.Soc.Chim.France, 1947, 345.

- [14] L.RUZICKA et J.A.VAN MELSEN. Höhere Terpenverbindungen.
XLV. Zur Kenntnis des Alantolactons und des Iso-Alantolactons.
Helv.Chim.Acta., 14, 397, 1931.
- [15] M.STOLL et M.HINDER. Odeur et constitution. III. Les substances bicyclo-homofarnésiques.
Helv.Chim.Acta, 33, 1251, 1950.
- [16] M.HINDER et M.STOLL. Odeur et constitution. IV. Sur les époxydes hydro-aromatiques à odeur ambrée.
Helv.Chim.Acta, 33, 1308, 1950.
- [17] F.ZOBRIST und H.SCHINZ. Zur Kenntnis der Sesquiterpene. Die Cyclisation von Farnesyliden-aceton.
Helv.Chim.Acta, 32, 1192, 1949.
- [18] Y.-R. NAVES. Etudes sur les matières végétales volatiles.
XCII. Sur la farnésylidène-acétone.
Helv.Chim.Acta, 32, 1802, 1949.
- [19] P.DIETRICH et E.LEDERER. Synthèse totale de l'ambréinolide racémique.
C.R.Ac.Sc., 234, 637, 1952.
- [20] P.DIETRICH et E.LEDERER. Synthèse totale de l'ambréinolide : racémique et de quelques-uns de ses dérivés.
Helv.Chim.Acta, 35, 1148, 1952.
- [21] F.W.SEMMLER. Ueber olefinische Bestandteile ätherischer Oele.
Ber., 24, 202, 1891.
- [22] F.TIEMANN und R.SCHMIDT. Ueber die Verbindungen der Citronellalreihe.
Ber., 29, 903, 1896.
- [23] P.BARBIER et B.BOUVEAULT. Sur le rhodinal et sa transformation en menthone.
C.R.Ac.Sc., 122, 737, 1896.
- [24] L.BOUVEAULT. Sur la transformation du rhodinal en menthone.
Bull.Soc.Chim.France, 23, 463, 1900.
- [25] P.BARBIER et G.LESER. Sur un menthoglycol.
C.R.Ac.Sc., 124, 1308, 1897.
- [26] A.VERLEY. Action des acides sur le citral.
Bull.Soc.Chim.France, 21, 408, 1899.
- [27] O.ZEITSCHEL und H.SCHMIDT. Ueber das Δ_1 -Dehydro-isopulegol aus Citral.
J.Prakt.Chem., 133, 370, 1932.
- [28] R.HORIUTI, H.OTUKI and O.OKUDA. Constitution of two new terpenes, monogene and menogerene ($C_{10}H_{16}$ and $C_{10}H_{14}$). The mechanism of cyclisation of citronellal and citral.
Bull.Chem.Soc.Japan, 14, 501, 1950; Chem.Abst., 34, 1983, 1940.

- [29] HAARMANN und REIMER. Verfahren zur Darstellung des Cyklocitrals.
G.P. 123.747, Nov.1900; Chem.Zentr., 12(II),716,1901.
- [30] F.TIEMANN und P.KRUGER. Ueber Veilchenaroma.
Ber., 26,2675,1893.
- [31] F.TIEMANN und F.W.SEMMLER. Ueber Verbindungen der Citral (Gera-
nial) Reihe.
Ber., 26,2708,1893.
- [32] E.KNOEVENAGEL. Untersuchungen in der hydroaromatischen Reihe.
VI. Synthese und Konstitution des Isophorons.
Ann., 297,185,1897.
- [33] F.TIEMANN. Ueber die Inversion der Verbindungen der Citral Reihe.
Ber., 33,3710,1900.
- [34] F.W.SEMMLER. Ueber Linaloolen C₁₄H₁₈.
Ber., 27,2520,1894.
- [35] G.BOUCARDAT. Action de l'anhydride acétique sur le linalool;
transformation en géranol.
C.R.Ac.Sc., 116,1253,1893.
- [36] K.STEPHAN. Ueber eine Umwandlung von Linalool in Terpeneol vom
Schmelz, 35°.
J.prakt.Chem., 58,109,1898.
- [37] HAARMANN und REIMER. G.P. 138.141; Friedlander, 7,729.
- [38] F.C.WHITMORE. Mechanism of the polymerization of olefins by
acid catalysts.
Ind.Eng.Chem., 26,94,1934.
- [39] G.A.NESTY and C.S.MARVEL. Cyclisation of dieneynes. IV. Trans-
1,2-dialkyl-octahydronaphtalene derivatives.
J.Am.Chem.Soc., 59,2662,1937.
- [40] H.SCHINZ. Zyklisationen bei den Terpenen.
Chimia, 5,107,1951.
- [41] A.KIRMAN et Ch.PREVOST. La tautomérie anneau-chaîne et la notion
de syconic.
Bull.Soc.Chim.France 1933,253
- [42] D.N.KURZANOV, I.I.ZARETSKAYA, Z.N.PARNES and I.N.NAZAROV. Reaction
mechanism of the cyclisation by means of deuterium.
I. Izvest.Akad.Nauk S.S.S.R., Otdel.Khim.Nauk 1953,114,
Chem.Abst., 48,3272,1954.
II. Izvest.Akad.Nauk S.S.S.R., Otdel.Khim.Nauk 1953,519,
Chem.Abst., 48,9930,1954.
- [43] I.N.NAZAROV. Mechanism of hydratation and cyclisation of dieneynes.
New method of synthesis of cyclopentenones.
Uspekhi Khim., 20,71,1951, Chem.Abst., 48,611,1954.

- [44] E.A.BRAUDE and J.A.COLES. Synthesis of Polycyclic systems.
III. Some hydroindanones and hydrofluorenones. The mechanism of the Nazarov cyclisation.
J.Chem.Soc. 1952,1431.
- [45] C.K.INGOLD. Structure and mechanism in organic chemistry.
Cornell Univ.Press, Ithaca (N.Y.) 1953.
- [46] M.T.BOGERT and V.G.FOURMAN. The catalytic dehydration of ionone and the constitution of ionene.
J.Am.Chem.Soc., 55,4670,1933.
- [47] T.KUWATA. Action of japanese acid clay and terpene compounds.
II. Cyclization of citronellal. 1931.
J.Soc.Chem.Ind.(Japan), 34,70,1931; Chem.Abst., 25,2689,
- [48] M.T.BOGERT and T.HASSELSTROM. The action of ultraviolet light on terpenes. I. The action on citronellal.
J.Am.Chem.Soc., 52,4093,1930,
- [49] E.EARL ROYALS. Cyclisation of pseudo-ionone by acidic reagents.
Ind.Eng.Chem., 38,546,1946.
- [50] C.BALANT, C.A.VODOZ, H.KAPPELER et H.SCHINZ. Préparation de la p-menthadiène-1,4(8)-one-3 (pipériténone) à partir de l'acide β -hydroxy- α,β -dihydrogérannique et de l'acide gérannique.
Helv.Chim.Acta, 34,722,1951.
- [51] W.KUHN und H.SCHINZ. Die Gewinnung von cyclischen Ketonen durch intramolekulare Acylierung aliphatischer Terpensäuren.
Helv.Chim.Acta, 36,161,1953.
- [52] Y.-R.NAVES et P.ARDIZIO. Sur un mode inédit de cyclisation des pseudoirones.
C.R.Ac.Sc., 235,579,1952.
- [53] Y.-R.NAVES et P.ARDIZIO. Etudes sur les matières végétales volatiles. (CXXIV). Sur un mode inédit de cyclisation des pseudo-ionones et des pseudo-irones.
Bull.Soc.Chim.France, 1953,494.
- [54] Y.-R.NAVES, R.WAHL, P.ARDIZIO et C.FAVRE. Etudes sur les matières végétales volatiles. (CXXVI). Sur les réactifs, les mécanismes et les produits de cyclisation des pseudo-ionones.
Bull.Soc.Chim.France, 1953,873.
- [55] Y.-R.NAVES. Etudes sur les matières végétales volatiles. (CXXVII). Sur les cyclisations des pseudo-irones (méthyl-3 pseudo-ionones) par l'acide sulfurique, par l'acide phosphorique et par le trifluorure de bore.
Bull.Soc.Chim.France, 1954,321.

- [56] Y.-R.NAVES. Etudes sur les matières végétales volatiles.
(CXXXIII). Stéréospécificité de l'action cyclisante du trifluorure de bore sur la trans-pseudo-ionone (trans-méthyl-3 pseudo-ionone).
Bull.Soc.Chim.France, 1954, 667.
- [57] Y.-R.NAVES. Stéréospécificité de l'action cyclisante du trifluorure de bore dans la production de la cis-(2,6) méthyl-2₂ α-ionone.
C.R.Ac.Sc., 239, 767, 1954.
- [58] C.PRICE. Les mécanismes des réactions de la double liaison carbone-carbone.
Ed.Dunod, Paris 1951.
- [59] C.A.VODOZ et H.SCHINZ. L'acide allo-cyclogéranique, un isomère des acides α- et β-cyclogéraniques.
Helv.Chim.Acta, 33, 1035, 1950.
- [60] W.A.ROTH-GREIFSWALD. Zur Thermochemie organischer Körper.
Z.Elektrochem., 17, 789, 1911.
- [61] J.E.HAWKINS and W.T.ERIKSEN. Physical and thermodynamic properties of Terpenes. II. The heats of combustion of some terpene hydrocarbons.
J.Am.Chem.Soc., 76, 2669, 1954.
- [62] V.B.G.S.ACHARYA, R.C.SHAH and T.S.WHEELER. Camphor from pinene, borneol, isoborneol and their esters.
J.Univ.Bombay, 10(3), 106, 1941; Chem.Abst., 36, 3798, 1942.
- [63] P.G.STEVENS and S.C.SPALDING. A new synthesis of the cyclopentane ring with notes on the biological origin of terpenes and sterols.
J.Am.Chem.Soc., 71, 1687, 1949.
- [64] D.C.HIBBIT and R.P.LINSTEAD. Fused carbon rings. VII. The preparation of cyclic hydrocarbons from unsaturated tertiary alcohols. The synthesis of cis-9-methyl-octalin and decalin, and a proof of the presence of the angular methyl group.
J.Chem.Soc., 1936, 470.
- [65] H.C.BROWN, J.H.BREWSTER and H.SHECHTER. An interpretation of the chemical behavior of five- and six-membered ring compounds.
J.Am.Chem.Soc., 76, 467, 1954.
- [66] P.A.PIATTNER et A.S.PEAU. Transformation d'acides aliphatiques non saturés en cyclopenténones.
Helv.Chim.Acta., 20, 1474, 1937.
- [67] K.BERNHAUER und R.FORSTER. Ueber die Cyclisierung der Geraniumsäure.
J.prakt.Chem., 147, 199, 1937.

- [68] A.G.CALDWELL and E.R.H.JONES. Rearrangements of aldoximes into amides with Raney nickel. Stereoisomeric geranamides. J.Chem.Soc., 1946,599.
- [69] J.W.BATTY, J.M.HEILBRON and W.E.JONES. Studies in the polyene series. III. J.Chem.Soc., 1939,1556.
- [70] M.STOLL et A.COMMARMONT. Odeur et constitution. II. α - et β -bicyclofarnésal et β -bicyclofarnésol. Helv.Chim.Acta, 32,1836,1949.
- [71] A.CALIEZI und H.SCHINZ. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene. 90. Die Cyclisation der Farnesylsäure. Helv.Chim.Acta, 32,2556,1949.
- [72] A.CALIEZI und H.SCHINZ. Zur Kenntnis der Diterpene. Ueber zwei Cyclisationen in der Diterpenreihe. Helv.Chim.Acta, 35,1649,1952.
- [73] U.STEINER und H.SCHINZ. Konstitution und Synthese des Cyclo-lavandulols. Helv.Chim.Acta, 34,1508,1951.
- [74] W.KUHN und H.SCHINZ. Ueber die Lavandulylsäure und ihre Umwandlungsprodukte. Helv.Chim.Acta, 35,2008,1952.
- [75] L.COLOMBI und H.SCHINZ. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene. 101. Synthese und Cyklisation von "Sesquilavandulol". Helv.Chim.Acta, 35,1066,1952.
- [76] W.KUHN und H.SCHINZ. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene. 104. Die Sesquilavandulylsäure und ihre Umwandlungsprodukte. Helv.Chim.Acta, 35,2395,1952.
- [77] A.CALIEZI und H.SCHINZ. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene. 102. Ueber α - β - und Allo-bicyclofarnesylsäure. Helv.Chim.Acta, 35,1637,1952.
- [78] H.KAPPELER, H.GRÜTTER und H.SCHINZ. Zur Cyklisation von trans- und cis-Verbindungen der Geranylreihe. Helv.Chim.Acta, 36,1863,1953.
- [79] K.AUWERS und W.MOOSBRÜGGER. Ueber Refraktion und Dispersion von organischen Substanzen mit mehreren isolierten Doppelbindungen. Ann. 387,167,1912.
- [80] H.R.VOGT und H.SCHINZ. Die Cyclisation der α -Methyl-Geraniumsäure. Helv.Chim.Acta, 37,1779,1954.

- [81] R.HELIG et H.SCHINZ. Cyclisation de l'acide méthyl-7 octadiène-2,6 oïque (acide apogéranique) en acide diméthyl-1,1 cyclohexanol-3 carboxylique-2.
Helv.Chim.Acta, 35,2406,1952.
- [82] H.KAPPELER, A.ESCHENMOSER und H.SCHINZ. Synthese und Cyclisation von 2,7-dimethyl-octadien-(2,6 bzw. 2,7)-säure-(1), eines Isomeren der Geraniumsäure mit m-Cymol-skelett.
Helv.Chim.Acta, 36,1877,1953.
- [83] G.GAMBONI, H.SCHINZ und A.ESCHENMOSER. Ueber den sterischen Verlauf der säurekatalysierten Cyclisation in der Terpenreihe. Cyclisation der cis-7-Methyl-octadien-(2,6)-säure-(1).
Helv.Chim.Acta, 37,964,1954.
- [84] O.ZEITSCHEL. Ueber das Nerol und seine Darstellung aus Linalool.
Ber., 39,1780,1906.
- [85] A.ESCHENMOSER. Zur säurekatalysierten Zyklisierung bei Mono- und Sesquiterpenverbindungen.
Diss.ETH, Zürich 1952.
- [86] L.RUZICKA und E.CAPATO. Höhere Terpenverbindungen. XXIV. Ringbindungen bei Sesquiterpenen. Totalsynthese des Bisabolens und eines hexahydro-cadalins.
Helv.Chim.Acta, 8,259,1925.
- [87] F.NERDEL. Ueber die Zyklisierung des aktiven Linalools.
Naturwiss., 41,119,1954.
- [88] L.BOUVEAULT. Sur l' α -cyclogéranol.
Bull.Soc.Chim.France, 7,354,1910.
- [89] C.C.PRICE and M.L.DICKMAN. Kinetics of the acid-catalyzed cyclisation of citral and citronellal.
Ind.Eng.Chem. 40,257,1948.
- [90] J.W.BAKER. α -Methylenic reactivity in olefinic systems. III. The Prins-reaction with ethylene and α -methyl-styrene.
J.Chem.Soc., 1948,89.
- [91] A.CALIEZI, E.LEDERER und H.SCHINZ. Zur säurekatalysierten Cyclisation von ungesättigten β -Oxy-säuren der Terpen- und Sesquiterpen-reihe.
Helv.Chim.Acta, 34,879,1951.
- [92] L.BATEMAN, J.I.CUNNEEN and E.S.WAIGHT. Geraniolenes. The decomposition of 2,6-dimethyl-5-hepten-2-ol and some derivatives thereof.
J.Chem.Soc., 1952,1714.
- [93] R.E.WOLFF. Synthèse de l'ambréinolide et d'une lactone isomère à partir de la dihydro- α -ionone.
C.R.Ac.Sc., 238,1041,1954.

- [94] WOLFF R.E. Synthèse du méthyl-3 ambréinolide et des oxydes correspondants.
C.R.Ac.Sc., 239, 711, 1954.
- [95] V.PRELOG und K.SCHENKER. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.
LXI. Ueber die Oxydation von Cyclodecenen zu Cyclodecandiolen-(1,6), eine transannulare Reaktion.
Helv.Chim.Acta, 35, 2044, 1952.
- [96] A.S.PFAU und P.A.PLATTNER. Reduktion der Glycid-ester zu 1,3-Glykolen und deren Ueberführung in ungesättigte primäre Alkohole.
Helv.Chim.Acta, 15, 1250, 1932.
- [97] R.T.ARNOLD. Ueber den Mechanismus der Wasserabspaltung bei 1,3-Glykolen.
Helv.Chim.Acta, 32, 134, 1949.
- [98] Y.-R. NAVES. Progrès récents dans la chimie des irones.
Bull.Soc.Chim.France, 1953, 551.
- [99] A.ESCHENMOSER, H.SCHINZ, R.FISCHER und J.COLONGE. Zur Konstitution des Cycloartemisiaketons.
Helv.Chim.Acta, 34, 2329, 1951.
- [100] H.MEERWEIN und W.UNKEL. Ueber die Pinakolinumlagerung cyclischer Verbindungen.
Ann. 376, 152, 1910.
- [101] H.B.HENBEST, B.L.SHAW and G.WOODS. Studies in the polyene series.
XLI. A new isomerisation product from citral.
J.Chem.Soc., 1952, 1154.
- [102] L.RUZICKA. The isoprene rule and the biogenesis of terpenic compounds.
Experientia, 9, 357, 1953.
- [103] A.MONDON. Zur Biogenese der Steroide.
Angew.Chem., 65, 333, 1953; 66, 32, 1954.
- [104] A.ESCHENMOSER und H.SCHINZ. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene. XCI. Zur Konstitution des Zingiberens.
Helv.Chim.Acta, 33, 171, 1950.
- [105] L.C.CRAIG. Fractional-distillation micro-apparatus.
Ind.Eng.Chem., Anal.Ed., 9, 441, 1937.
- [106] E.CHARGAFF. Ueber die Lipide des Bacillus Calmette-Guérin.
Z.Physiol.Chem., 217, 115, 1933.
- [107] T.REICHSTEIN and C.W.SHOPPEE. Chromatography of steroids and other colourless substances by the method of fractional analysis, in "Chromatographic Analysis".
Disc.Faraday Soc., 7, 305, 1949.
- [108] H.BROCKMANN und H.SCHODDER. Aluminiumoxyd mit abgestuften Absorptionsvermögen zur chromatographischen Adsorption.
Ber., 74, 73, 1941.

- [109] F.A.H.RICE and A.G.OSLER. Chromatographic purification and serologic studies of a beef heart lecithin.
J.Biol.Chem., 189,115,1951.
- [110] E.LEDERER and M.LEDERER. Chromatography: a review of principles and applications.
Elsevier Publ.Co., Amsterdam 1953.
- [111] A.GIRARD et G.SANDULESCO. Sur une nouvelle série de réactifs du groupe carbonyle, leur utilisation à l'extraction des substances cétoniques et à la caractérisation microchimique des aldéhydes et des cétones.
Helv.Chim.Acta, 19,1095,1936.
- [112] C.COLLIN-ASSELINEAU. Réactifs T et P. Utilisation des dérivés hydrosolubles des composés carbonylés.
Chimie anal., 36,257,1954.
- [113] A.SMAKULA. Ueber physikalische Methoden im chemischen Laboratorium. XXII. Lichtabsorption und chemische Konstitution.
Angew.Chem., 47,657,1934.
- [114] E.A.BRAUDE. Ultraviolet light absorption and the structure of organic compounds.
Ann.Repts.Chem.Soc., 42,105,1945.
- [115] L.DOREMAN. Ultraviolet absorption of steroids.
Chem.Rev. 53,47,1953.
- [116] L.FIESER and M.FIESER. Natural products related to phenanthrene.
Reinhold Publ.Co., New York 1949, p.184.
- [117] R.S.RASMUSSEN. Infrared Spectroscopy in structure determination and its application to penicillin.
Fortschr.Chem.organ.Naturstoffe, 5,331,1948.
- [118] N.B.COLTHUP. Spectra-structure correlations in the infrared region.
J.Opt.Soc.Am., 40,397,1950.
- [119] R.N.JONES and F.HERLING. Characteristic group frequencies in the infrared spectra of steroids..
J.Org.Chem., 19,1252,1954.
- [120] K.DOBRAINER, E.R.KATZENELLENBOGEN and R.N.JONES. Infrared absorption spectra of steroids; an atlas.
Interscience Publ.Inc., New York 1953.
- [121] L.J.BELLAMY. The infrared spectra of complex molecules.
Ed.Methuen, London 1954.
- [122] J.PLIVA and V.HEROUT. On terpenes. XVIII. Infrared investigations of terpenes. II.
Coll.Czech.Chem.Comm., 15,160,1950.
- [123] J.PLIVA, V.HEROUT and F.ŠORM. On terpenes. XXIV. Infrared investigations of terpenes. III.
Coll.Czech.Chem.Comm., 16,158,1951.

- [124] I.OSTROMISLENSKY. Ueber eine neue sehr empfindliche Farbenreaktion auf Äthylenbindungen, bzw. auf tautomere Formen.
J.prakt.Chem., 84,489,1911.
- [125] H.P.KAUFMANN. Umsetzung von Tetranitro-methan mit Fettsäuren und Fetten.
Ber., 75,1201,1942.
- [126] E.HEILBRONNER. Zur Tetranitro-methan Probe.
Helv.Chim.Acta, 36,1121,1953.
- [127] M.PESEZ et P.POIRIER. Méthodes et réactions de l'analyse organique.
Ed.Masson, Paris, III,56,1954.
- [128] J.ADACHI. New color reaction for detection of the methyl-ketone group.
Anal.Chem., 23,1491,1951.
- [129] L.RUZICKA und F.LARDON. Zur Kenntnis der Triterpene. CV. Ueber das Ambrein, einen Bestandteil des grauen Ambra.
Helv.Chim.Acta, 29,912,1946.
- [130] L.RUZICKA, O.DÜRST und O.JEGER. CXIII. Ueberführung des Triterpens Ambrein in ein Abbauprodukt des Diterpens Mannol.
Helv.Chim.Acta, 30,353,1947.
- [131] E.LEDERER, F.MARX, D.MERCIER et G.PEROT. Sur les constituants de l'ambre gris. II. Ambréine et coprostanone.
Helv.Chim.Acta, 29,1354,1946.
- [132] E.LEDERER et D.MERCIER. Obtention d'un dérivé du sclaréol à partir de l'ambréine.
Experientia, 3,188,1947.
- [133] J.PELLETIER et J.CAVENTOU. Sur la nature de la substance adipo-cireuse de l'ambre gris et sur l'origine de ce produit.
J.Pharm., 6,49,1820.
- [134] G.E.ARTH. Reduction of lactones to hydroxy-aldehydes with lithium aluminium hydride.
J.Am.Chem.Soc., 75,2413,1953.
- [135] E.LEDERER et M.STOLL. Synthèse de l'ambréinolide à partir du sclaréol.
Helv.Chim.Acta, 33,1345,1950.
- [136] H.R.SCHENK, H.GUTMANN, O.JEGER et L.RUZICKA. Zur Kenntnis der Diterpene. LXII. Ueber eine neue ergiebige Partial-synthese des Ambreinolids.
Helv.Chim.Acta, 35,817,1952.
- [137] M.STOLL. Synthèse de produits macrocycliques à odeur musquée. XIII. Sur une nouvelle méthode de préparation de l'acide méthyl-2 pentadécane-dioïque.
Helv.Chim.Acta, 34,678,1951.

- [138] P.KARRER, H.SALOMON, R.MORF und O.WALKER. Ueber mehrfach ungesättigten den β - oder α -Jononkohlenstoffring enthaltende Verbindungen.
Helv.Chim.Acta, 15,878,1932.
- [139] R.L.SHRINER. The Reformatsky reaction.
Organic Reactions, 1,1,1942.
- [140] R.E.MILLER and F.F.NORD. Studies on the scope of the Reformatsky reaction.
J.Org.Chem., 16,728,1951.
- [141] H.SCHMID und A.LEHMAN. Darstellung einer neuen 9,11-Oktadekadiensäure und der 13,15-Dokosadiensäure aus den einfach ungesättigten Fettsäuren.
Helv.Chim.Acta, 33,1494,1950.
- [142] R.D.WALKER and J.E.HAWKINS. The ultraviolet absorption spectra of some terpene hydrocarbons.
J.Am.Chem.Soc., 74,4209,1952.
- [143] A.CROSSLEY and T.P.HILDITCH. The constitution and properties of a conjugated diene acid present in Stillingia oil.
J.Chem.Soc., 1949,3353.
- [144] P.de TRIBOLET et H.SCHINZ. Produits à odeur de violette. LVI. Sur les acides α - et β -cyclocitrylidène-acétique et quelques composés apparentés.
Helv.Chim.Acta, 37,1798,1954.
- [145] G.A.R.KON and K.S.NARGUND. The dehydration of β -hydroxy-esters.
J.Chem.Soc., 1932,2461.
- [146] P.BARBIER. Sur le myrcénol et sa constitution.
Bull.Soc.Chim.France, 25,687,1901.
- [147] J.F.GROVE and H.A.WILLIS. Infrared spectroscopy and structural chemistry. I. Keto-lactol tautomerism.
J.Chem.Soc., 1951,877.
- [148] H.BEINERT, S.W.von KORFF, D.E.GREEN, D.A.BRUYSE, R.E.HANDSCHUMACHER, H.HIGGINS and F.M.STRONG. A method for the purification of co-enzyme A from yeast.
J.Biol.Chem., 200,385,1953.
- [149] R.B.WOODWARD. Structure and absorption spectra of α,β -unsaturated ketones.
J.Am.Chem.Soc., 63,1123,1941.
- [150] R.B.WOODWARD. Structure and absorption spectra. IV. Further observations on α,β -unsaturated ketones.
J.Am.Chem.Soc., 64,76,1942.
- [151] F.BADER. Die absorption des Phytols und anderer Terpenalkohole im Ultravioletten
Helv.Chim.Acta, 34,1632,1951.

- [152] O.JEGER. Ueber die Konstitution der Triterpene.
Fortschr.chem.Organ.Naturstoffe, 7,1,1950.
- [153] F.S.FAWCETT. Bredt's rule of double bonds in atomic-bridged ring-structures.
Chem.Rev., 47,219,1950.
- [154] R.T.ARNOLD, O.C.EIMER and R.M.DODSON. Thermal decarboxylation of unsaturated acids.
J.Am.Chem.Soc., 72,4359,1950.
- [155] J.W.COOK and C.L.HEWETT. Synthesis of compounds related to the sterols, bile acids and oestrus-producing hormones.
I. 1,2-cyclopenteno-phenanthrene.
J.Chem.Soc., 1933,1098.
- [156] J.B.SENDERENS. Déshydratation catalytique des alcools hydro-aromatiques.
C.R.Ac.Sc., 177,1183,1923.
- [157] J.B.SENDERENS. Préparation des cyclhexénols par déshydratation catalytique des cyclhexanediols.
C.R.Ac.Sc., 180,790,1925.
- [158] G.G.HENDERSON and M.M.J.SUTHERLAND. Contributions to the chemistry of the terpenes. VII. Synthesis of a monocyclic terpene from thymol.
J.Chem.Soc., 97,1618,1910.
- [159] G.I.POCS, G.E.ARTH, R.E.BEYLER and L.H.SARETT. Approaches to the total synthesis of adrenal steroids. Part V.
J.Am.Chem.Soc., 75,422,1953.
- [160] L.RUZICKA, L.STERNBACH und O.JEGER. Zur Kenntnis der Diterpene. 47.Mitt.über die Halogen-trioxy-Abientinsäuren und deren weitere Umwandlung zum 8-Aza-reten.
Helv.Chim.Acta, 24,504,1941.
- [161] L.RUZICKA, H.GUTMANN, O.JEGER und E.LEDERER. Ueber die Zusammenhänge der Oleanolsäure mit dem Triterpen Ambrein und den Diterpenen Abientinsäure und Manool.
Helv.Chim.Acta, 31,1746,1948.
- [162] F.ŠORM, K.VERES and V.HEROUT. On terpenes. XXXVI. The constitution of calamenene.
Coll.Czech.Chem.Comm., 18,106,1953.
- [163] R.S.RASMUSSEN and R.R.BRATTAIN. Infrared spectra of some carboxylic acid derivatives.
J.Am.Chem.Soc., 71,1073,1949.
- [164] N.K.FREEMAN. Infrared spectra of some long chain 2-alkenoic acids and their bearing on the structure of C₂₇-phthienoic acid.
J.Am.Chem.Soc., 75,1859,1953.
- [165] J.CASON and G.SUMRELL. Chemical properties and ultraviolet absorption spectra of 2- and 3-alkenoic acids and esters.
J.Org.Chem., 16,1181,1951.

- [166] J.HEYWOOD, G.A.R.KON and L.L.WARE. Saponinins. V. Basic acid.
J.Chem.Soc., 1939,1124.
- [167] D.H.R.BARTON and P.de MAYO: Triterpenoids. XV. The constitution
of Icterogenin, a physiologically active triterpenoid.
J.Chem.Soc., 1954,887.
- [168] E.L.JACKSON. Periodic acid oxidation.
Organic Reactions; 2,341,1944.
- [169] H.H.INHOFFEN and H.SIEMER. Synthetische Chemie der Carotenoide.
Fortschr.Chem.organ.Naturstoffe, 2,1,1952.
- [170] Y.-R.NAVES, H.BARBIER et P.ARDIZIO. Etudes sur les matières
végétales volatiles. CV. Sur les aldéhydes $C_{14}H_{22}O$ obtenus
à partir des ionones par la réaction de Darzens.
Bull.Soc.Chim.France; 1950,1188.
- [171] M.HARFENIST, A.BAVLEY and W.A.LAZIER. The oxidation of allyl and
benzyl alcohols to the aldehydes.
J.Org.Chem., 19,1608,1954.
- [172] H.KOSTER. Ueber die Doppelbindung des Jononringes. III.Mitt.über
Riechstoffe der Jonongruppe.
Ber., 77,553,1944.
- [173] J.L.SIMONSEN and L.N.OWEN. The terpenes.
Cambridge University Press, vol.I., p.122,1947.
- [174] L.ZECHMEISTER. Some stereochemical aspects of polyenes.
Experientia, 10,1,1954.
- [175] L.CROMBIE. Geometrical isomerism about carbon-carbon double
bonds.
Quart.Rev., 6,101,1952.
- [176] L.PAULING. Recent work on the configuration and electronic
structure of molecules; with some applications to natural
products.
Fortschr.Chem.organ.Naturstoffe, 3,203,1939.
- [177] G.A.R.KON, R.P.LINSTEAD and G.W.G.MACLENNAN. α -Methyl-hexenoic
and α,β -dimethylpentenoic acids.
J.Chem.Soc., 1932,2452.
R.P.LINSTEAD and E.G.NOBLE. Catalytic influences in three-carbon
tautomerism. III. A review of possible mechanisms and
further examination of catalysis of alkoxides.
J.Chem.Soc., 1934,610:
IV. The tautomeric changes of unsaturated acids at high
temperature.
J.Chem.Soc., 1934,614.
- [178] R.P.LINSTEAD. Investigations of the olefinic acids. VI. Lactoni-
sation and allied additive reactions. I. The system α,β -
acid- β,γ -acid- γ -lactone.
J.Chem.Soc., 1932,115.

- [179] E.J.BOORMAN and R.P.LINSTEAD. X. The formation of lactones from Δ^{α} - and Δ^{β} -butenoic and pentenoic acids.
J.Chem.Soc., 1933,577.
- [180] R.P.LINSTEAD and H.N.RYDON. XI. The formation of lactones from Δ^{γ} -unsaturated acids and an example of ring-chain (lactoenic) tautomerism.
J.Chem.Soc., 1933,580.
- [181] E.J.BOORMAN and R.P.LINSTEAD. Investigations of the olefinic acids. XVI. Additive reactions and tautomeric changes of cyclic unsaturated acids and analogous observations on α -methyl-pentenoic acids.
J.Chem.Soc., 1935,258.
- [182] P.BLADON, H.B.HENBEST and G.W.WOOD. Studies in the sterol group. LV. Ultraviolet absorption spectra of ethylenic centres.
J.Chem.Soc. 1952,2737.
- [183] E.LEDERER. Détermination des structures moléculaires de substances organiques naturelles.
J.Chim.Phys., 51,D113,1954.
- [184] C.D.SHREVE, M.R.HEETHER, H.B.KNIGHT and D.SWERN. Infrared absorption spectra of some epoxy compounds.
Anal.Chem., 23,277,1951.
- [185] O.WALLACH. Ueber die Darstellung von Ringkohlenwasserstoffen mit semicyclischer Bindung und deren Verwendung zu neuen Synthesen.
Ann., 360,26,1928.
- [186] M.ROTH, G.SAUCY, R.ANLIKER, O.JEGER und H.HEUSSER. Die Konstitution der Polyporensäure A.
Helv.Chim.Acta, 36,1908,1953.
- [187] R.T.O'CONNOR and L.A.GOLDBLATT. Correlation of ultraviolet and infrared spectra of terpene hydrocarbons.
Anal.Chem., 26,1726,1954.
- [188] C.COLLIN-ASSELINEAU et E.LEDERER. Synthèses dans la série de l'ambreinolide. Préparation d'une lactone odorante.
C.R.Ac.Sc., 234,341,1952.
- [189] W.G.DAUBEN and J.H.RICHARDS. The biogenesis of the triterpene eburicoic acid.
Chem.Ind. 1955,94.
- [190] C.DJERASSI, W.RITTEL, A.L.NUSSEBAUM, F.W.DONOVON and J.HERRAN. The constitution of Iresin. A new fundamental sesquiterpene skeleton.
J.Am.Chem.Soc., 76,6410,1954.
- [191] K.F.W.HANSEN. Ueber die Bitterstoffe der Alantwurzel.
J.prakt.Chem., 136,176,1933.

- [192] B.TCHOUBAR. Sur une nouvelle méthode de préparation des chlorhydrinés des α -glycols par estérification chlorhydrique indirecte de ces glycols.
Bull.Soc.Chim.France, 11,207,1944.
- [193] M.MOUSSÉRON, F.WINTERITZ et M.MOUSSEON-CANET. Recherches en série alicyclique. XXXVIII. Quelques réactions d'hétérocyclisation.
Bull.Soc.Chim.France, 1953,737.
- [194] P.T.HERZIG and M.EHRENSTEIN. Investigations on steroids. XVIII. Chlorides and cyclic sulfites in the series of 3 ^{β} ,5,19-trihydroxy-etiocholanic acid. A case of asymmetric sulfur.
J.Org.Chem., 17,724,1952.
- [195] M.L.WOLFROM, L.W.GEORGES and S.SOLTZBERG. A new synthesis of aldehydo-sugar acetates.
J.Am.Chem.Soc., 56,1794,1934.
- [196] M.HINDER et M.STOLL. Odeur et constitution. IX. Préparation de substances bicyclohomofarnésiques stéréoisomères.
Helv.Chim.Acta, 36,1995,1953.
- [197] M.HINDER et M.STOLL. XII. Influence de la configuration stérique sur la semi-réduction des lactones par le LiAlH_4 .
Helv.Chim.Acta, 37,1866,1954.
- [198] R.B.WOODWARD. Structure and absorption spectra. III. Normal conjugated dienes.
J.Am.Chem.Soc., 64,72,1942.
- [199] H.NORMANT. Réarrangements moléculaires dans les composés dihydrofuranniques.
Bull.Soc.Chim.France, 1951,C.115.
- [200] HUANG-MINLON. Studies in the santonin series. IV. The stereochemistry of santonin and its derivatives.
J.Am.Chem.Soc., 70,611,1948.
- [201] D.H.R.BARTON. The stereochemistry of santonin, β -santonin and artemisin.
J.Org.Chem., 15,466,1950.
- [202] R.B.WOODWARD and P.YATES. The stereochemistry of the santonic acids.
Chem.Ind., 1954,1391.
- [203] N.M.CHOPRA, W.COCKER and J.T.EDWARD. Interconversions of the desmotroposantonins.
Chem.Ind., 1955,41.
- [204] Y.ABE, T.HARUKAWA, H.ISHIKAWA, T.MIKI and M.SUMI. Nomenclature of santonin and related compounds.
Chem.Ind., 1955,91.
- [205] R.ADAMS and B.L.van DUUREN. Stereochemistry in the pyrrolizidine bases.
J.Am.Chem.Soc., 76,6379,1954.

- [206] J.SIMONSEN and D.H.R.BARTON. The terpenes, vol.III, Cambridge University Press, 1952.
- [207] A.W.SCHRECKER and J.L.HARTWELL. Components of podophyllin. XII. The configuration of podophyllotoxin. J.Am.Chem.Soc. 75,5916,1953.
- [208] K.PAETH und M.V.TRACEY. Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, Vol.II. Ed.Springer, Heidelberg 1955.
- [209] G.M.BARROW and S.SEARLES. Effect of ring size on the infrared spectra of cyclic ethers. Characteristic frequencies of trimethylene oxides and tetrahydrofurans. J.Am.Chem.Soc., 75,1175,1953.
- [210] A.FRANKE. Ueber das aus dem Isobutyraldehyd entstehende Glykol und dessen Derivate. Monatsh., 17,85,1896.
- [211] P.DIETRICH, E.LEDERER et D.MERCIER. Sur la constitution de l'ambratriène. Helv.Chim.Acta, 37,705,1954.
- [212] R.PAUL. Réarrangements moléculaires de quelques systèmes tricyentriques dans les séries hydrofurannique et hydropyrannique. Bull.Soc.Chim.France, 1951,C.109.
- [213] R.PAUL et H.NORMANT. Recherches sur les alcools γ -éthyléniques. II. Cyclisation et déshydratation du pentène-4-ol-1. Bull.Soc.Chim.France, 11,365,1944.
- [214] V.L.HANSLEY. Sodium reduction of fatty acid esters.. Ind.Eng.Chem., 39,55,1947..

* * *

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

**LES SUBSTANCES POLY-ACÉTYLÉNIQUES
DANS LA NATURE**

Vu et approuvé :

Paris, le 20 Mars 1955

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PERES

Vu

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH

